

H, m), 8.29 (1H, s).

(製造例175-4) ベンジル N-[4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート

4-アミノ-6-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリミジン (730mg) をアセトン (60ml) - 水 (30ml) に溶解させた後、氷水浴冷却下に炭酸水素ナトリウム (335mg)、ベンジル クロロホルメート (0.550ml) を加えて同温にて攪拌した。3.5時間後、炭酸水素ナトリウム (140mg)、ベンジル クロロホルメート (0.120ml) を追加して、さらに1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル (50ml) - テトラヒドロフラン (100ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) を加えて攪拌した。有機層を分離し、少量の飽和食塩水で洗浄した後、有機層を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (25ml) を加えて攪拌した。析出した不溶物をろ去し、酢酸エチル (5ml x 3) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:2 ~ 1:4) により精製し、表題化合物 (514mg, 44%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.86 (2H, br s), 5.23 (2H, s), 5.86 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 6.86 (1H, br s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m), 8.13 (1H, m), 8.28 (1H, s).

(製造例175-5) ベンジル N-(2-フルオロ-4-{6-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル) カルバメート

フェニル N-[6-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] - N-(フェノキシカルボニル) カルバメート粗体 (358mg) に室温にて1-メチル-4-メチルアミノピペリジン (0.355ml) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) 溶液を加えて2時間攪拌

した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。分離した有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5) により精製し、
 5 表題化合物 (189.4mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.90 (4H, m), 2.04–2.14 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.80–3.00 (5H, m), 4.18 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.88 (1H, m), 6.92–6.96 (2H, m), 7.29 (1H, brs), 7.
 10 .30–7.45 (5H, m), 7.58 (1H, s), 8.16 (1H, m), 8.38 (1H, s).

(実施例176) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

15 ベンジル [2-フルオロ-4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] カルバメート (155mg) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に20%水酸化パラジウム炭素 (40.7mg) を加え、水素雰囲気下室温で13時間攪拌した。反応液に20%水酸化パラジウム炭素 (81.4mg) を加え、水素雰囲気下室温でさら
 20 に3.5時間攪拌した。触媒をろ別、これをテトラヒドロフランで洗浄し、4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミドのテトラヒドロフラン溶液 (22ml) を得た (ESI-MS (m/z): 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$).
 このうちの11mlにエタノール (4.0ml)、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (67.4mg) を加え、室温で5分間攪拌した。ここに室温で2
 25 -(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート 0.2Mトルエン溶液

(0.870 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチオシアネート 0.2Mトルエン溶液(0.400 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート 0.2Mトルエン溶液(0.400 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。
5。さらに2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチオシアネート 0.2Mトルエン溶液(0.700 ml)を加え、室温で45分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル)で精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した。残渣をLC-MS(溶出液;水-アセトニトリル系、トリフルオロ酢酸添加)で精製した。目的物画分を一部減圧濃縮し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
10。有機層を減圧濃縮し、目的物の粗生成物(24.5 mg、28.4%)を得た。ここにジエチルエーテル:ヘプタン=1:1を加えて固化させた。固体をこれに懸濁させてろ取し、結晶をヘキサンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表題化合物(15.4 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.48-1.58 (2H, m), 1.80 (4H, m), 1.94 (2H, m), 2.22 (1H, m), 2.58 (4H, m), 2.98 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.02 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 6.91 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.09-7.14 (2H, m), 7.25-7.32 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.08 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.32 (1H, m), 12.30 (1H, br s).

25 ESI-MS (m/z): 595 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例177) 4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリ

- ック アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)
) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド
 ベンジル [4-(2-{[4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カル
 ボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] カルバメ
 5 ート (128 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、10%パラジウム
 炭素 (26.2 mg) を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。触媒をろ別
 、テトラヒドロフラン (4 ml) で洗浄し、4-(アゼチジン-1-イル) ピペリ
 ジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノ
 キシ) ピリジン-2-イル] アミドのテトラヒドロフラン溶液 (約14 ml) を得
 10 た (ESI-MS (m/z): 386 [M+H]⁺)。これを一部減圧濃縮し4.5
 ml にしたものうちの1.5 ml にエタノール (1.0 ml)、(1S)-(+)-
 10-カンファースルホン酸 (36.4 mg) を加え、室温で5分間攪拌した。
 ここに室温で2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート 0.
 2Mトルエン溶液 (0.588 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を飽
 15 和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を無水硫酸ナトリウ
 ムで乾燥した。これを減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji
 silica NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1:2~酢酸エチル
) で精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した。残渣をLC-MS (溶出液; 水-
 アセトニトリル系、トリフルオロ酢酸添加) で精製した。目的物画分を濃縮し、
 20 これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩
 水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、目的物の粗生
 成物 (15.5 mg) を得た。この粗生成物にヘキサン (1 ml) を加えて固化さ
 せた。固体をこれに懸濁させてろ取し、これをヘキサンで洗浄した。これを通気乾
 燥し、白色粉末として表題化合物 (11.0 mg) を得た。
 25 ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.23-1.47
 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.26 (1H, m)

), 3.04 (2H, m), 3.24 (4H, m), 3.72 (2H, s), 3.92 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.11 (2H, m), 7.29 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.32 (1H, m), 8.64 (1H, s), 12.29 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 581 $[M+H]^+$.

(実施例178) 4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド]フェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

ベンジル [4-(2-{[4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カルバメート (128 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、10%パラジウム炭素 (26.2 mg) を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。触媒をろ別、テトラヒドロフラン (4 ml) で洗浄し、4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミドのテトラヒドロフラン溶液 (約14 ml) を得た (ESI-MS (m/z): 386 $[M+H]^+$)。これを一部減圧濃縮し4.5 ml にしたものうちの3.0 ml に室温で2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソシアネート (0.25 M テトラヒドロフラン溶液、1.57 ml) を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液に室温で2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソシアネート (0.25 M テトラヒドロフラン溶液、0.89 ml) を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:2 ~ 酢酸エチル) で精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した。残渣をLC-MS (溶出液; 水-アセトニトリル系、トリフルオロ酢

酸添加)で精製した。目的物画分を一部減圧濃縮し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、目的物の粗生成物(30.3mg)を得た。ここにジエチルエーテル(1ml)、ヘキサン(1ml)、アセトン(0.2ml)
 5)を加えて析出した固体を懸濁させた。固体をろ取し、これをジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表題化合物(11.3mg、24.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.24–1.33 (2H, m), 1.68–1.73 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.21 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.19 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.90 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 6.87–6.92 (2H, m), 7.08 (2H, m), 7.26–7.34 (3H, m), 7.62 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.15 (1H, m), 8.90 (1H, m), 10.72 (1H, brs).
 15)

ESI-MS (m/z): 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例179) 4-([(3S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ)-6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン

20 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-([(3S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリミジン(105mg)と(+)-10-カンファースルホン酸(65mg)のエタノール(2.5ml)溶液に2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネートトルエン溶液(0.2M, 2.2ml)を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残
 25

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：ヘプタン＝2：1～酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (60.5mg、38%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.72 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.25 (6H, s), 2.29–2.32 (2H, m), 2.50 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.40–3.70 (3H, m), 3.71 (2H, s), 7.10–7.40 (7H, m), 7.70 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.2\text{Hz}$), 8.32 (1H, s), 8.44 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

(製造例179-1) 4-[[[(3S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ]-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (125mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.167ml)、クロロギ酸フェニル (0.150ml) を滴下した。室温にて12分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて(3S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン 二塩酸塩 (503mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) 溶液とトリエチルアミン (0.841ml) を加えて3.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：ヘプタン＝2：1～酢酸エチル) により精製することにより表題化合物 (124mg、61%) を無色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 427 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(製造例179-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-[[

(3S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリミジン

4-[[(3S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ]-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (124 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (86 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩撹拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (105 mg, 91%) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 397 [M+Na]⁺.

(実施例180) 4-[[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]-6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-[[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリミジン (118 mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (70.6 mg) のエタノール (3.0 ml) 溶液に2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.2 M, 3.0 ml) を室温にて加え、2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル:ヘプタン=4:1) により精製し、表題化合物 (70.0 mg, 40%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.10-1.40 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.85-3.00 (2H, m)

), 3.71 (2H, s), 4.05–4.15 (2H, m), 7.10–7.40 (7H, m), 7.64 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.49 (1H, br s), 12.38 (1H, br s).

5 ESI-MS (m/z): 584 $[M+H]^+$.

(製造例180-1) 4-([4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (125 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.167 ml)、クロロギ酸フェニル (0.150 ml) を滴下した。室温にて10分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン 二塩酸塩 (538 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液とトリエチルアミン (0.841 ml) を加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：ヘプタン=2：1～酢酸エチル) により精製することにより表題化合物 (136 mg, 65%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.20–1.40 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.80–1.90 (2H, m), 2.10–2.20 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.90–3.00 (2H, m), 4.05–4.15 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.45 (1H, br s), 7.73 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.06–8.16 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$).

(製造例 180-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-([4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリミジン

4-([4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (136 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (118 mg, 94%) を無色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 389 $[M+H]^+$.

(実施例 181) 4-{[4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-([4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリミジン (150 mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (173 mg) のエタノール (3.5 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.2 M, 3.5 ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=95:5) により精製し、表題化合物 (84.8 mg, 38%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.26 (6H, s), 2.42-2.58 (8H, m), 3.52-3.60 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7.09-7.40 (7H, m), 7.63 (1H, d, $J=0$).

8 Hz), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 12.0$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.49 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).
ESI-MS (m/z): 599 $[M+H]^+$.

(製造例181-1) 4- {[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (125 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.174 ml)、クロロギ酸フェニル (0.157 ml) を滴下した。室温にて20分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン (393 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液を加えて2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液：酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5) により精製することにより表題化合物 (167 mg, 77%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.26 (6H, s), 2.40-2.60 (8H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 7.39-7.45 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.07-8.15 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=0.8$ Hz).

(製造例181-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -6- {[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

4- {[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (167 mg)

をテトラヒドロフラン (16 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (108 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (150 mg, 97%) を淡黄色粉末として得た。

5 ESI-MS (m/z): 404 $[M+H]^+$.

(実施例 182) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン (85 mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (92 mg) のエタノール (2.0 ml) 溶液に 2-フェニルアセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.2 M, 2.0 ml) を室温にて加え、25 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fujisilysia NH、溶出液; 酢酸エチル : メタノール = 98 : 2 ~ 95 : 5) により精製し、表題化合物 (30.5 mg, 25%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50-1.95 (5H, m), 2.28 (3H, s), 2.36-2.70 (8H, m), 2.89 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.04-4.16 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.10-7.50 (8H, m), 7.62 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.89 (1H, dd, $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.47 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

25 ESI-MS (m/z): 606 $[M+H]^+$.

(製造例 182-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (100 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.140 ml)、クロロギ酸フェニル (0.126 ml) を滴下した。室温にて 20 分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて 4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン (368 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) 溶液を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝98：2～95：5) により精製することにより表題化合物 (138 mg、75%) を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.60-2.00 (5H, m), 2.28 (3H, s), 2.40-3.00 (10H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.20-7.40 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.00-8.20 (3H, m).

(製造例 182-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン (138 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (89 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒド

ロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (85 mg, 66%) を淡黄色粉末として得た。
ESI-MS (m/z): 429 $[M+H]^+$.

(実施例183) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-3-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシピリジン-2-イル)-1-メチルウレアベンジル [4-(2-{3-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メチルウレイド}ピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カルバメート (51, 3 mg) のテトラヒドロフラン (5, 0 ml) 溶液に20%水酸化パラジウム炭素 (20 mg) を加え、水素雰囲気下室温で6時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として3-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (ESI-MS (m/z): 431 $[M+H]^+$) を得た。これをエタノール (0, 68 ml) に溶解し、ここに (1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (40, 1 mg) を加え、室温で5分間攪拌した。ここに2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチオシアネート (0, 2 Mトルエン溶液、0, 682 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。ここに2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチオシアネート (0, 2 Mトルエン溶液、1, 24 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。さらに2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチオシアネート (0, 2 Mトルエン溶液、0, 205 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。さらに2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチオシアネート (0, 2 Mトルエン溶液、0, 205 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をLC-MS (溶出液; アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸系) で精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した

。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサン：酢酸エチル＝5：1を加えて固体を沈殿させた。これをろ取、ヘキサンで洗浄、乾燥し、淡黄色粉末として表題化合物（8.5mg、14.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.65 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.49 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.57 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 6.91 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.11 (2H, m), 7.23–7.31 (3H, m), 7.74 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.32 (1H, m), 12.30 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 626 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例183-1) tert-ブチル [1-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペリジン-4-イル]カルバメート

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン (5.0g) のN, N-ジメチルホルムアミド (70ml) 溶液に、N, N-ジメチルグリシン (2.97g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.89g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (5.27g) を加え、窒素雰囲気下室温で46時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (400ml)、飽和食塩水 (200ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (50ml) を加え、室温で30分間攪拌した後、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、無色結晶として表題化合物 (8.03g、定量的) を得た。

ESI-MS (m/z): 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例183-2) N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン 三塩酸塩

tert-ブチル [1-(2-ジメチルアミノアセチル) ピペリジン-4-イル]
カルバメート (702 mg) のテトラヒドロフラン (10.5 ml) 溶液を窒素
雰囲気下氷冷撹拌した。ここに水素化リチウムアルミニウム (280 mg) を加え
、氷浴上で15分間、室温で15分間撹拌した。窒素雰囲気下、反応液を100℃
5 で8時間加熱還流した。反応液を氷冷した。ここに水 (0.280 ml)、5 N水
酸化ナトリウム水溶液 (0.280 ml)、水 (0.840 ml) を順次加え、こ
れを1時間撹拌した。不溶物をろ別し、ろ液に4 N塩酸-酢酸エチル溶液 (1.2
3 ml) を加えた。これを濃縮し、淡黄色結晶として表題化合物 (673 mg、定
量的) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD) δ (ppm): 1.70-1.80
(2H, m), 2.07 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.70 (3H, s
) , 2.73 (2H, m), 2.89 (6H, s), 3.02-3.13 (3H, m
) , 3.26 (2H, m).

ESI-MS (m/z): 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 (製造例183-3) ベンジル [4-(2-{3-[1-(2-ジメチルア
ミノエチル) ピペリジン-4-イル]-3-メチルウレイド} ピリジン-4-イル
オキシ) -2-フルオロフェニル] カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニ
ル] カルバメート (113 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液にトリ
20 エチルアミン (0.127 ml)、クロロギ酸フェニル (0.100 ml) を加え
、窒素雰囲気下室温で30分間撹拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) -飽和
食塩水 (30 ml) に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、これを減
圧濃縮した。残渣に、N-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-
イル] -N-メチルアミン 三塩酸塩 (673 mg) にテトラヒドロフラン (6.
25 0 ml)、トリエチルアミン (2.0 ml) を加えてできた懸濁液 (4 ml) を加
え、これを室温で27時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、1 N水酸

化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて、室温で5時間攪拌した。ここに飽和食塩水を加えたものを酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、1 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝20：1～10：1) で精製した。目的物画分を濃縮し、白色固体を得た。ここにメタノール (3 ml)、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル－飽和食塩水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮した。残渣をLC-MS (溶出液；アセトニトリル－水－トリフルオロ酢酸系) で精製した。目的物画分をそれぞれ濃縮した。残渣を酢酸エチル－飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、無色油状物として表題化合物 (51.3 mg、28.4%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.48 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.01 (2H, m), 4.16 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.85–6.91 (3H, m), 7.20 (1H, s), 7.33–7.43 (5H, m), 7.68 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.12 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 565 [M+H]⁺.

(実施例184) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア
3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレ

ア (110 mg) のエタノール (2.0 ml) 溶液に (1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (101 mg) を加え、室温で15分間攪拌した。ここに2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート (3.06 ml、0.25 M トルエン溶液) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml)、酢酸エチル (30 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1～10：1) で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル：ヘキサン＝1：1を加え、これを懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルでこれを洗浄し、淡黄色粉末として表題化合物 (50.5 mg、31.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.69 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.51 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.05 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.19 (1H, m), 7.10 (2H, m), 7.20–7.37 (5H, m), 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 7.6$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.50 (1H, brs), 12.38 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 627 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(製造例184-1) N-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル] -N-メチルアミン

tert-ブチル [1-(2-ジメチルアミノアセチル) ピペリジン-4-イル] カルバメート (702 mg) のテトラヒドロフラン (10.5 ml) 溶液を窒素雰囲気下氷冷攪拌した。ここに水素化リチウムアルミニウム (280 mg) を加え、氷浴上で15分間、室温で15分間攪拌した。窒素雰囲気下、反応液を100℃で11時間加熱還流した。反応液を氷冷した。ここに水 (2.8 ml)、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (2.8 ml)、水 (14.0 ml) を順次加え、これを2時

間攪拌した。不溶物をろ別した。ろ液を濃縮し、黄色油状物として表題化合物 (4.65 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.34–1.43 (2H, m), 1.87–1.90 (2H, m), 2.02–2.08 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.31–2.50 (7H, m), 2.90 (2H, m), 3.14–3.27 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例 184-2) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (200 mg) のテトラヒドロフラン (10.0 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.266 ml)、クロロギ酸フェニル (0.221 ml) を加え、窒素雰囲気下室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣に N,N -ジメチルホルムアミド (6.0 ml)、 N -[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]- N -メチルアミン (593 mg) を加え、これを室温で 8 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて、室温で 5 時間攪拌した。ここに飽和食塩水を加えたものを酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20:1 ~ 10:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加え、固体を懸濁させたのち、上清を取り除いた。これを乾燥し、淡黄色粉末として表題化合物 (240 mg、65.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.67 (2H, m

), 1. 85 (2H, m), 2. 15 (2H, m), 2. 30 (6H, s), 2. 52 (4H, m), 2. 94 (3H, s), 3. 06 (2H, m), 4. 20 (1H, m), 7. 36 (1H, s), 7. 42 (1H, m), 7. 77 (1H, d, J=0. 8 Hz), 8. 08-8. 24 (2H, m), 8. 33 (1H, d, J=0. 8 Hz).

ESI-MS (m/z): 462 [M+H]⁺.

(製造例184-3) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (240mg) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に20%水酸化パラジウム炭素 (18. 3mg) を加え、水素雰囲気下室温で15. 5時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を濃縮し、黄色アモルファスとして表題化合物 (220mg、98. 0%) を得た。

ESI-MS (m/z): 432 [M+H]⁺.

(実施例185) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン (164mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (85mg) のエタノール (4. 0ml) 溶液に2-フェニルアセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0. 2M, 4. 0ml) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝98：2～95：5) により精製し、表題化合物 (127 mg、57%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40–2.00 (8H, m), 2.25–2.40 (2H, m), 2.49 (1H, m), 2.75–2.90 (4H, m), 3.70 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.05–4.20 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.10–7.50 (8H, m), 7.62 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.53 (1H, br s), 12.44 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 607 [M+H]⁺.

(製造例185-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェキシ)-2-[[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェキシ)ピリジン (100 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.140 ml)、クロロギ酸フェニル (0.126 ml) を滴下した。室温にて20分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン (412 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝98：2～95：5) により精製することにより表題化合物 (168 mg、91%) を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40–2.00

0 (8H, m), 2.31 (2H, m), 2.52 (1H, m), 2.70–2.95 (4H, m), 3.70 (1H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 6.64 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.20–7.40 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.00–8.20 (3H, m).

- 5 (製造例185-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン
 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン (168 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (103 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (164 mg) を淡黄色粉末として得た。
 ESI-MS (m/z): 430 $[M+H]^+$.

- 15 (実施例186) 4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}アミド
 窒素雰囲気下、4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (88 mg) にテトラヒドロフラン (2 ml) とメタノール (2 ml) を加えた後、10%パラジウム炭素 (45 mg) を加えて反応系内を水素置換し、9時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (90 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。
 。

窒素雰囲気下、上記粗生成物 (81.6 mg) をエタノール (1 ml) に溶解した後、D-10-カンファースルホン酸 (49 mg) を加え5分間攪拌した。反応液に0.5M 2-フェニルアセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.63 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル=1：1~2：3) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル (1.0 ml) とヘキサン (3.0 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (34.0 mg、28.6%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.56 (3H, m), 1.85 (2H, m), 2.14 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.22 (6H, s), 2.93 (2H, m), 3.74 (2H, brs), 4.09 (2H, m), 7.16–7.50 (8H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$), 8.33 (1H, m), 8.44 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例187) 4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (94 mg) にテトラヒドロフラン (2 ml) とメタノール (2 ml) を加えた後、10%パラジウム炭素 (46 mg) を加えて反応系内を水素置換し

、9時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-4-イル]アミド (91mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

窒素雰囲気下、粗生成物 (81mg) をエタノール (1ml) に溶解した後、D-10-カンファースルホン酸 (51mg) を加え5分間攪拌した。反応液に0.5M 2-フェニルアセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.651ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml)、水 (30ml)、飽和食塩水 (30ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル=1：5～酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル (1.0ml) とヘキサン (3.0ml) を加え固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (47.8mg、37.9%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.27 (6H, s), 2.46 (2H, m), 2.53 (6H, m), 3.55 (4H, m), 3.74 (2H, s), 7.15–7.52 (8H, m), 7.63 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J=2.8, 11.6\text{Hz}$), 8.33 (1H, m), 8.43 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 581 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例188) 2- {[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン

4- (4-アミノフェノキシ) -2- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (79 mg) と (+) -10-カンファースルホン酸 (49.7 mg) のエタノール (3.0 ml) 溶液に2- (4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.2 M, 3.0 ml) を室温にて加え、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：ヘプタン=4：1) により精製し、表題化合物 (36.5 mg、30%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10-1.20 (2H, m), 1.50-1.90 (3H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.80-2.95 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.00-4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.10-7.40 (7H, m), 7.60-7.70 (3H, m), 8.04 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.63 (1H, brs), 12.27 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例 188-1) 4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン 2-アミノ-4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン (100 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.118 ml)、クロロギ酸フェニル (0.106 ml) を滴下した。室温にて15分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン 二塩酸塩 (456 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液とトリエチルアミン (

0.591 ml) を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：ヘプタン＝2：1～酢酸エチル) により精製することにより表題化合物 (122 mg、71%) を淡黄色粉末として得た。

ESI-MS (m/z): 404 $[M+H]^+$.

(製造例 188-2) 4-(4-アミノフェノキシ)-2-([4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-([4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン (122 mg) をメタノール (15 ml) に溶解させた。10%パラジウム炭素 (123 mg) を加え、水素雰囲気下で3日間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (79 mg、71%) を無色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 370 $[M+H]^+$.

(実施例 189) 4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

ベンジル {4-[2-([4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボニルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}カルバメート (135 mg) のテトラヒドロフラン (10.0 ml) 溶液に20%水酸化パラジウム炭素 (50 mg) を加え、室温で水素雰囲気下8時間攪拌した。触媒をろ別し、溶媒3 mlになるまで濃縮し、4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシリックアシド

[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミドの粗生成物を得た (ESI-MS (m/z): 429 $[M+H]^+$)。ここにエタノール (3.0 ml)、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (68.3 mg) を加えた。これを室温で10分間攪拌後、2-(4-フルオロフェニル)アセチル
5 イソチオシアネート (0.2 Mトルエン溶液、3.15 ml) を加え、室温で攪拌した。30分後、2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート (0.2 Mトルエン溶液、4.26 ml) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて室温で2時間攪拌した後、分配した。水層を酢酸エチルで抽出後、集めた有機層を飽和食塩水で洗浄した。こ
10 れを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。これにジエチルエーテル、ヘキサンを加え、析出した沈殿 (41.3 mg) をろ取した。この粉末から
12 mg を除いた 29.3 mg を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=1
15 0:1) で精製した。目的物画分を集めて濃縮した。これにジエチルエーテル、ヘキサンを加え、析出した沈殿をろ取した。これを通気乾燥し、白色粉末として表題化合物 (12.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.24-1.35
20 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.26 (1H, m), 2.84 (3H, m), 3.06 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.88 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.11 (2H, m), 7.13-7.31 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.07 (1H
25 , d, $J=5.6$ Hz), 8.32 (1H, m), 8.64 (1H, br s), 12.29 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 624 $[M+H]^+$.

(製造例189-1) tert-ブチル 3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カルボキシレート

1-Boc-アゼチジン-3-オン (3.45 g) のメタノール (175 ml) 溶
 5 液に 2Mジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (21.9 ml)、酢酸 (1.
 73 ml)、10%パラジウム炭素 (2.15 g) を加え、室温で水素雰囲気下1
 4時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-飽和炭
 酸水素ナトリウム水溶液に分配した。あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥
 した。これを濃縮し、無色油状物として表題化合物 (4.07 g、101%) を得
 10 た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.43 (9H, m), 2.17 (6H, s), 3.01 (1H, m), 3.79 (2H, m), 3.91 (2H, m).

(製造例189-2) N-[1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]-N,N-ジメチルアミン 三塩酸塩

tert-ブチル 3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カルボキシレート (7.
 00 g) を氷冷攪拌し、ここにトリフルオロ酢酸 (21.6 ml) を加え、氷浴上
 30分間、さらに室温で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、褐色油状物として
 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン ニトリフルオロ酢酸塩の粗生成物 (ESI-
 20 MS (m/z): 101 $[M+H]^+$) を得た。これをジクロロメタン (350 ml)
) に溶解し、1-ベンジル-4-ピペリドン (6.49 ml) を加え、室温で10
 分間攪拌した。これを氷冷し、ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.
 1 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣に酢酸エチル
 (300 ml)、飽和食塩水、炭酸カリウムを加えて室温で20分間攪拌後、これ
 25 を分配した。水層を酢酸エチル:テトラヒドロフラン=1:1で抽出した。有機層
 を合わせ、乾燥後の有機層に4N塩酸-酢酸エチル溶液 (26.3 ml) を加えた

。これを濃縮し、無色結晶として表題化合物の粗生成物 (14.1 g) を得た。

ESI-MS (m/z): 274 $[M+H]^+$.

(製造例 189-3) N, N-ジメチル-N-[1-(ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アミン 三塩酸塩

- 5 N-[1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]-N, N-ジメチルアミン 三塩酸塩の粗生成物 (14.1 g) の2-プロパノール (380 ml) - 水 (380 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (5.0 g) を加え、水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、無色結晶として表題化合物の粗生成物 (10.7 g) を得た。

- 10 ESI-MS (m/z): 184 $[M+H]^+$.

(製造例 189-4) ベンジル {4-[2-({4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}カルバメート

- 15 ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カルバメート (150 mg) のテトラヒドロフラン (6.64 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.169 ml)、クロロギ酸フェニル (0.133 ml) を加え、窒素雰囲気下室温で23時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣に、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml)、ジメチル-[1-(ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アミン三塩酸塩 (498 mg)、トリエチルアミン
- 20 (0.200 ml) を加え、これを室温で12時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。ここに飽和食塩水を加えたものを酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、1 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣をシリカ
- 25 ゲルカラムクロマトグラフィー (Fujisilysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=19:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、

淡黄色固体として表題化合物 (118mg、49.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.26–1.35 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.25 (1H, m), 2.83 (3H, m), 3.05 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.88 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 6.85–6.91 (3H, m), 7.23–7.26 (2H, m), 7.35–7.42 (4H, m), 7.61 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.14 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 563 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 (実施例190) 2-[[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ]-4-(4-(3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド] フェノキシ) ピリジン
- 4-(4-アミノフェノキシ)-2-[[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ] ピリジン (214mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (105mg) のエタノール (4.0ml) 溶液
- 15 に2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25M, 3.0ml) を室温にて加え、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=100:0~97:3) により精製し、表題化合物 (58.6mg、19%) を白色粉末として得た。
- 20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–2.00 (8H, m), 2.32 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.75–2.95 (4H, m), 3.60–3.80 (3H, m), 4.05–4.20 (2H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.10–7.40 (7H

, m), 7.63 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.67–7.70 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.50 (1H, br s), 12.26 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 607 $[M+H]^+$.

5 (製造例190-1) 2-([4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン (116 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.175 ml)、クロロギ酸フェニル (0.157 ml) を滴下した。
10 室温にて30分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン (500 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；
15 酢酸エチル：メタノール=100：0～97：3) により精製することにより表題化合物 (243 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–2.00 (8H, m), 2.33 (2H, m), 2.52 (1H, m), 2.75–3.00 (4H, m), 3.71 (1H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 6.64 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.15–7.30 (3H, m), 7.75 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.25–8.30 (2H, m).

25 (製造例190-2) 4-(4-アミノフェノキシ)-2-([4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン

ン

2- {[4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カ
 ルボニルアミノ} -4- (4-ニトロフェノキシ) ピリジン (243mg) をテト
 ラヒドロフラン (25ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (140
 5 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフラン
 で洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥する
 ことにより、表題化合物 (214mg) を淡黄色粉末として得た。

ESI-MS (m/z): 412 $[M+H]^+$.

(実施例191) 4- (4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル]
 10 チオウレイド} フェノキシ) -2- {[4- (1-メチルピペラジン-4-イル)
 ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4- (4-アミノフェノキシ) -2- {[4- (1-メチルピペラジン-4-イル)
) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (149mg) と (+) -
 10-カンファースルホン酸 (152mg) のエタノール (4.0ml) 溶液に2
 15 - (4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.2
 5M, 3.0ml) を室温にて加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和
 炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、
 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸
 20 エチル: メタノール=98:2~97:3) により精製し、表題化合物 (88.2
 mg, 40%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40-2.0
 0 (5H, m), 2.34 (3H, s), 2.40-3.00 (10H, m), 3.
 71 (2H, s), 4.05-4.20 (2H, m), 6.54 (1H, dd, J =
 25 2.4, 5.6 Hz), 7.10-7.40 (7H, m), 7.63 (1H, d, J
 =2.4 Hz), 7.67-7.70 (2H, m), 8.04 (1H, d, J =5.

6 Hz), 8.47 (1H, br s), 12.26 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 606 $[M+H]^+$.

(製造例191-1) 2-[[4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

- 5 2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン (116 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.175 ml)、クロロギ酸フェニル (0.157 ml) を滴下した。室温にて30分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン (500 mg) の
- 10 N,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液：酢酸エチル：メタノール=100：0~97：3) により精製することにより表題化合物
- 15 物 (163 mg, 74%) を淡黄色油状物として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40-2.00 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.40-3.00 (10H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 6.64 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.15-7.30 (3H, m), 7.75 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.25-8.30 (2H, m).
- 20

(製造例191-2) 4-(4-アミノフェノキシ)-2-[[4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン

- 2-[[4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン (163 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (104 mg)
- 25) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗

浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (149mg、98%) を淡黄色粉末として得た。

ESI-MS (m/z): 411 $[M+H]^+$.

(実施例192) 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) -6-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン
4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -6-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン (98mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (79mg) のエタノール (2.0ml) 溶液に2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.25M, 2.0ml) を室温にて加え、3.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=97:3) により精製し、表題化合物 (65.2mg、46%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40-2.00 (5H, m), 2.30 (3H, s), 2.40-3.00 (10H, m), 3.71 (2H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 7.10-7.40 (7H, m), 7.62 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.6\text{Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 8.64 (1H, br s), 12.40 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 625 $[M+H]^+$.

(製造例192-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) -6-{[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (100 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.139 ml)、クロロギ酸フェニル (0.125 ml) を滴下した。室温にて15分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン (440 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液を加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝97：3) により精製することにより表題化合物 (104 mg、57%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–2.00 (5H, m), 2.34 (3H, s), 2.40–3.00 (10H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 7.35–7.45 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.07–8.15 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$).

(製造例192-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-([4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリミジン

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-([4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリミジン (104 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (70 mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (98 mg、定量的) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 430 $[M+H]^+$.

(実施例193) 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)-6-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン

- 5 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン (134 mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (109 mg) のエタノール (3.0 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.25 M, 2.5 ml) を室温にて加え、3.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=98:2) により精製した。目的物画分を濃縮し、表題化合物 (60.7 mg、31%) を白色粉末として得た。
- 10
- 15

- $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50-2.10 (6H, m), 2.20-2.40 (4H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7.10-7.40 (7H, m), 7.63 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.44 (1H, br s), 12.38 (1H, br s).
- 20

ESI-MS (m/z): 625 $[M+H]^+$.

(製造例193-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン

25

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (100 mg)

g) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.139 ml)、クロロギ酸フェニル (0.125 ml) を滴下した。室温にて15分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン (4.40 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液を加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝97：3) により精製することにより表題化合物 (145 mg、79%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.60–2.00 (6H, m), 2.20–2.30 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.55–2.65 (4H, m), 2.80–3.00 (2H, m), 3.40–3.60 (4H, m), 7.35–7.45 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.07–8.15 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$).

(製造例193-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-[[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ] ピリミジン

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-[[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ] ピリミジン (145 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (100 mg) を加え、窒素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (134 mg、99%) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 194) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-3-[4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

3-[4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (121mg) のエタノール (2.0ml) 溶液に (1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (119mg) を加え、室温で 10 分間攪拌した。ここに、2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート (2.34ml、0.25M トルエン溶液) を加え、室温で 50 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1) で精製した。目的物を含む画分を集めて濃縮した。残渣を LC-MS (溶出液; アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸系) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。これを酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、白色粉末として表題化合物 (26.3mg、14.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.47 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.10 (2H, m), 3.70 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.08-7.16 (4H, m), 7.20 (1H, brs), 7.25-7.31 (2H, m), 7.66-7.69 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.82 (1H, brs), 12.28 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 608 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例 194-1) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4

ール] - 1 - メチル - 3 - [4 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル
1] ウレア

4 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリジン - 2 - イルアミン (116 mg) のテトラ
ヒドロフラン溶液 (5.0 ml) に、室温でトリエチルアミン (0.209 ml)
5、クロロギ酸フェニル (0.157 ml) を加え、窒素雰囲気下室温で30分間攪
拌した。反応液を濃縮した。残渣にN, N - ジメチルホルムアミド (2.0 ml)
、N - [1 - (2 - ジメチルアミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] - N - メチル
アミン (463 mg) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、1N
水酸化ナトリウム水溶液を加えて15分間攪拌した後、これを分配した。水層を酢
10酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F
uji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール =
20:1 ~ 10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表題
化合物 (186 mg, 84.1%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.65 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.40
- 2.50 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.01 (2H, m), 4.15
(1H, m), 6.65 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.18 (2H
, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.25 (1H, br s), 7.80 (1H, d, $J=2$
20 . 4 Hz), 8.17 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.27 (2H, d, $J=9$
. 2 Hz).

ESI-MS (m/z): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例 194-2) 3 - [4 - (4 - アミノフェノキシ) ピリジン - 2 - イル
] - 1 - [1 - (2 - ジメチルアミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 - メチ
25 ルウレア

1 - [1 - (2 - ジメチルアミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 - メチル -

3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア (186 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に 20% 水酸化パラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 12 時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物 (121 mg, 69.8%) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.42-2.51 (4H, m), 2.87 (3H, s), 2.97-3.04 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.48 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 6.70 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21 (1H, br s), 7.62 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$).

ESI-MS (m/z): 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 (実施例 195) 4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (91.5 mg) のエタノール (2.0 ml) 溶液に (1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (90.7 mg) を加え、室温で 10 分間攪拌した。ここに、2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチオシアネート (1.28 ml, 0.25 M トルエン溶液) を加え、室温で 50 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1) で精製した。目的物を含む画分を集めて濃縮した。残渣を LC-MS (溶出液; アセトニ

トリル-水-トリフルオロ酢酸系)で精製した。目的物画分を集めて濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。これを酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、得られた沈殿をジエチルエーテル-ヘキサンに懸濁させた後、これをろ取した。これをジエチルエーテルで洗浄した。これを吸引乾燥し、白色粉末として表題化合物 (14.2 mg、10.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.31 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.16 (6H, s), 2.33 (1H, m), 2.94 (3H, m), 3.04 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.90 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 7.12 (4H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.63-7.69 (3H, m), 8.04 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.55 (1H, s), 12.26 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 628 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(製造例195-1) 4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (116 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5.0 ml) に、室温でトリエチルアミン (0.209 ml)、クロロギ酸フェニル (0.157 ml) を加え、窒素雰囲気下室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にトリエチルアミン (0.697 ml)、N,N-ジメチル-N-[1-(ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アミン三塩酸塩 (5.0 ml、0.5M N,N-ジメチルホルムアミド溶液)、水 (0.2 ml) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて15分間攪拌した後、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥

した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1～10：1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物 (112mg、50.9%) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.32 (2H, m), 1.71–1.77 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.27 (1H, m), 2.84 (3H, m), 3.07 (2H, m), 3.48–3.53 (2H, m), 3.85–3.91 (2H, m), 6.40 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 7.09 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.74
10 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.27 (2H, d, $J=9.2$ Hz).

ESI-MS (m/z): 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例195-2) 4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピ
15 ペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリ
ジン-2-イル]アミド

4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキ
シリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド
(112mg) のテトラヒドロフラン (5.0ml) 溶液に20%水酸化パラジウ
ム炭素 (50mg) を加え、水素雰囲気下室温で12時間攪拌した。触媒をろ別し
20 た。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物 (91.5mg、87.8%)
を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.30 (2H, m), 1.70–1.78 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.26 (1H, m), 2.82–2.87 (3H, m), 3.02 (2H, m), 3.48–3.55
25 (2H, m), 3.90 (2H, m), 6.47 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.69 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.8$

H z), 7.40 (1H, br s), 7.55 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

ESI-MS (m/z): 411 $[M+H]^+$.

(実施例 196) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-(3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド) フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミ
ド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック ア
シド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] ア
ミド (31.8 mg) のエタノール (1.5 ml) 溶液に (1S)-(+)-10
-カンファースルホン酸 (29.4 mg) を加え、これを室温で 10 分間攪拌した。
ここに 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネートトルエン
溶液 (0.25 M, 0.634 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗
浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣を LC-MS (溶出液
; アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸系) で精製した。目的物画分を濃縮し、
残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。これを酢酸エチルで抽出した。有
機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、白色
粉末として表題化合物 (8.0 mg, 16.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.36 (4H, m), 2.43 (3H, s), 3.03 (3H, m), 3.55 (4H, m), 3.62 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.2$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.59 (1H, br s), 12.39 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 597 $[M+H]^+$.

(製造例 196-1) 1-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン 三塩酸塩

1-ベンジルピペラジン (0.500 ml) のメタノール (25 ml) 溶液に 1-
 Boc-アゼチジン-3-オン (495 ml)、酢酸 (0.182 ml) を加え、
 室温で 5 分間攪拌した。ここに 10% パラジウム炭素 (308 mg) を加え、水素
 雰囲気下室温で 15 時間攪拌した。触媒をろ別した。残渣を酢酸エチル-飽和炭酸
 水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ
 ウムで乾燥した。これを濃縮し、4-ベンジル-1-(1-Boc-アゼチジン-
 3-イル) ピペラジンの粗生成物を得た (ESI-MS (m/z): 332 $[M+H]^+$)。これをテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解した。ここに氷冷攪拌下、
 水素化リチウムアルミニウム (219 mg) を加えた。窒素雰囲気下水浴上で 15
 分間、室温で 15 分間攪拌した後、100°C で 3.5 時間加熱還流した。反応液を
 氷冷した。ここに水 (0.22 ml)、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.22 ml)、
 水 (1.1 ml) を加え、氷浴上で 1 時間攪拌した。不溶物をろ別した。ろ
 液に 4N 塩酸-酢酸エチル溶液 (2.17 ml) を加え、これを濃縮し、4-ベン
 ジル-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン 三塩酸塩の粗生成物
 (ESI-MS (m/z): 246 $[M+H]^+$) を得た。これを水 (25 ml)、
 2-プロパノール (25 ml) に溶解させた。ここに 10% パラジウム炭素 (61
 5 mg) を加え、これを水素雰囲気下室温で 12 時間攪拌した。触媒をろ別した。
 ろ液を濃縮し、白色固体として表題化合物の粗生成物 (382 mg) を得た。

ESI-MS (m/z): 156 $[M+H]^+$.

(製造例 196-2) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (10

0 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.167 ml)、クロロギ酸フェニル (0.126 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、ここにN、N-ジメチルホルムアミド (3.0 ml)、1-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン 三塩酸塩 (382 mg)、トリエチルアミン (0.669 ml)、水 (0.30 ml) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて、室温で20分間攪拌した。これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1～10：1) で精製した。目的物画分を濃縮し、黄色アモルファスとして表題化合物 (69.1 mg、40.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 2.34–2.38 (7H, m), 2.91–3.02 (3H, m), 3.51–3.58 (6H, m), 7.42 (1H, m), 7.51 (1H, br s), 7.73 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$).

ESI-MS (m/z) : 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例 196-3) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (69.1 mg) のテトラヒドロフラン溶液に20%水酸化パラジウム (150 mg) を加え、水素雰囲気下室温で7時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を濃縮し、黄色油状物として表題化合物 (31.8 mg、64.2%) を得た。

ESI-MS (m/z) : 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 197) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イ

ル] - 3 - [6 - (4 - {3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) アセチル] チオウレ
イド} フェノキシ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 - メチルウレア

3 - [6 - (4 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 - [1 - (2 -
ジメチルアミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 - メチルウレアの粗生成物 (5
119 mg) のエタノール (3.0 ml) 溶液に (1S) - (+) - 10 - カンフ
ァースルホン酸 (127 mg) を加え、室温で15分間攪拌した。ここに2 - (4
- フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート (4.08 ml, 0.25M ト
ルエン溶液) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水
10 溶液 (10 ml)、酢酸エチル (30 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗
浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エ
チル~酢酸エチル: メタノール = 20:1~10:1) で精製した。目的物画分を
濃縮し、残渣をLC-MS (水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系) で精製し
た。目的物画分を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを酢
15 酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この有機層を濃縮
した。得られた固体にジエチルエーテルを加えてこれを懸濁させた。沈殿をろ取し
、これを乾燥し、白色粉末として表題化合物 (12.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.86 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.46 (6H, brs), 2.62 (4H, m), 2.
20 92 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.22 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.26
- 7.31 (5H, m), 7.59 (1H, s), 7.71 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.38 (1H, s), 8.46 (1H, brs), 12.27 (1H, s).

25 ESI-MS (m/z): 609 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例 197-1) 1 - [1 - (2 - ジメチルアミノエチル) ピペリジン - 4

—イル]—1—メチル—3—[6—(4—ニトロフェノキシ)ピリミジン—4—イル]ウレア

6—(4—ニトロフェノキシ)ピリミジン—4—イルアミン (75.0 mg) のテ
 トラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に室温でトリエチルアミン (0.112 ml
 5)、クロロギ酸フェニル (0.089 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反
 応液を濃縮し、残渣にN,N—ジメチルホルムアミド (3.0 ml)、N—[1—
 (2—ジメチルアミノエチル)ピペリジン—4—イル]—N—メチルアミン (34
 1 mg) を加え、室温で46時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、1
 N水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を
 10 分配した。水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウ
 ムで乾燥し、濃縮した。得られた固体をジエチルエーテル：ヘキサン=1：3に懸
 濁させた。上清を取り除き、残りを乾燥し、黄色粉末として表題化合物 (131 m
 g、91.4%) を得た。

¹H—NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.66 (2H, m
 15), 1.80 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.47
 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.04 (2H, m), 4.17 (1H, m
), 7.31 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.42 (1H, br s), 7.70
 (1H, s), 8.30 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.39 (1H, s).

ESI—MS (m/z): 444 [M+H]⁺.

20 (製造例197—2) 3—[6—(4—アミノフェノキシ)ピリミジン—4—イ
 ル]—1—[1—(2—ジメチルアミノエチル)ピペリジン—4—イル]—1—メ
 チルウレア

1—[1—(2—ジメチルアミノエチル)ピペリジン—4—イル]—1—メチル—
 3—[6—(4—ニトロフェノキシ)ピリミジン—4—イル]ウレア (131 mg
 25) のテトラヒドロフラン (10.0 ml) 溶液に20%水酸化パラジウム炭素 (5
 1.8 mg) を加え、水素雰囲気下室温で10.5時間攪拌した。触媒をろ別し、

触媒をメタノールで洗浄した。ろ液を濃縮し、黄色油状物として表題化合物の粗生成物 (122 mg) を得た。

ESI-MS (m/z): 414 $[M+H]^+$.

(実施例 198) 4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}アミド

窒素雰囲気下、4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (49 mg) をエタノール (2 ml) に溶解した後、D-10-カンファースルホン酸 (53 mg) を加え 5 分間攪拌した。反応液に 0.25 M 2-フェニルアセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.684 ml) を加え 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:8) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル (1.0 ml) とヘキサン (1.5 ml) を加え固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (5.8 mg、8.4%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 2.40-2.65 (10H, m), 2.66 (2H, m), 3.55 (4H, m), 3.74 (2H, s), 7.00-7.45 (8H, m), 7.64 (1H, br s), 7.86 (1H, dd, $J=2.0, 11.6$ Hz), 8.33 (1H, br s), 8.44 (1H, m), 12.42 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 607 $[M+H]^+$.

(製造例 198-1) 4-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン
-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ
) ピリミジン-4-イル] アミド

窒素雰囲気下、6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イ
ルアミン (100 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解させた後、氷水浴
冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.167 ml) とクロロギ酸フェニル (0.1
51 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温させ30分間攪拌した。反応液を酢酸
エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。分
取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和
食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減
10 圧留去した後、得られた残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) を加えた
後、1-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン (295 mg) -N
, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml × 3) を加え、18時間攪拌した。反応
液を酢酸エチル (50 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml) で分配し
15 た。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)
、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶
液を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fu
j i S i l y s i a NH、溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチ
ル~酢酸エチル:エタノール=19:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮
20 することにより粗精製物の表題化合物 (130 mg、70.7%) を淡褐色油状物
として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.40-2.80 (12H, m), 3.56 (4H, m), 7.34-7.50 (2H, m), 7.73 (1H, s), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, m).

(製造例 198-2) 4-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン

1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)
ピリミジン-4-イル] アミド

窒素雰囲気下、粗精製物の4-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジ
ン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキ
シ) ピリミジン-4-イル] アミド (129mg) にテトラヒドロフラン (3ml)
5) とメタノール (3ml) を加えた後、10%パラジウム炭素 (60mg) を加え
て反応系内を水素置換し、4.5時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒
をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エ
チル: メタノール=19:1) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮すること
10 により粗精製物の表題化合物 (98.4mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.79 (4H, m), 2.45-2.60 (10H, m), 2.60-2.69 (2H, m), 3.54 (4H, m), 3.73 (2H, brs), 6.44 (1H, m), 6.50 (1
15 H, dd, $J=2.8, 12.0\text{ Hz}$), 6.98 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.55 (1H, m), 8.36 (1H, m).

(実施例199) 1-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロ
フェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -3-
(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

粗精製物の1-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-
イル] -3-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア (73.9mg)、0.
2M 2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトールエン溶液
(1.6ml) より、表題化合物 (50.2mg, 44.1%) を淡黄色粉末とし
て得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.41 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.15 (3H, m), 2.52

−2. 72 (2H, m), 3. 49 (1H, m), 3. 83 (2H, s), 7. 18 (3H, m), 7. 26 (2H, m), 7. 30−7. 50 (4H, m), 7. 88 (1H, m), 8. 37 (1H, s), 9. 48 (1H, brs), 11. 78 (1H, m).

5 ESI-MS (m/z): 556 $[M+H]^+$.

(製造例199-1) 1-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

1-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (80mg) より、粗精製物の表題化合物 (73. 9mg) を黄色油状物として得た。

10 ESI-MS (m/z): 361 $[M+H]^+$.

(実施例200) 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル)アミド

15 粗精製物の4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル)アミド (65. 3mg)、D-10-カンファースルホン酸 (79. 4mg)、0. 2M 2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0. 2ml) より、表題化合物 (15. 3mg, 15. 5%) を白色粉末として得た。

20 $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)}$ δ (ppm): 1. 18−1. 36 (4H, m), 1. 65 (4H, m), 1. 78 (2H, m), 2. 12 (1H, m), 2. 38−2. 60 (2H, m), 2. 86 (2H, m), 3. 82 (2H, s), 3. 96 (2H, m), 6. 56 (1H, dd, $J=2. 0$, 5. 6Hz), 7. 10−7. 29 (4H, m), 7. 30−7. 56 (3H, m), 7. 71 (2H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 8. 12 (1H, d, $J=5. 6\text{Hz}$), 9. 19 (1H, brs), 11. 72 (1H, m), 12. 37

25

(1H, m).

ESI-MS (m/z): 577 [M+H]⁺.

(製造例200-1) 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

5 [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバミック アシド フェニルエステル (75mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3ml)、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン (98.6mg) より合成した4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (87.6mg) より粗精製物の表題化合物 (65.3mg) を黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 382 [M+H]⁺.

(実施例201) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア

15 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア (90mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (53.3mg)、2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.1M, 3ml) より表題化合物 (23.0mg, 17%) を白色結晶として得た。

20 ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.99 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.24 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.12 (1H, m), 7.10-7.40 (7H, m), 7.71 (1H, d, J=0.8Hz), 7.84 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 8.34 (1H, d, J=0.8Hz), 8.42 (1H, br s), 12.36 (1H, br s).

(製造例 201-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (100mg)、トリエチルアミン (0.140ml)、クロロギ酸フェニル (0.125ml)、(3S)-1-メチル-3-メチルアミノピロリジン 二塩酸塩 (468mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) 溶液、トリエチルアミン (0.7ml) より表題化合物 (93mg、60%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.00 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.27 (1H, m), 4.10 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 8.07-8.14 (2H, m), 8.33 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$).

(製造例 201-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア (93mg) より、表題化合物 (90mg、定量的) を白色粉末として得た。

ESI-MS (m/z): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 202) (1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)

ピリミジン-4-イル] アミド (42.7 mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (27.6 mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.1 M, 1.5 ml) より表題化合物 (48.2 mg、73%) を白色粉末として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.77 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.73 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.33 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 3.53 (1H, br s), 3.62 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.54 (1H, m), 7.00-7.40 (7H, m), 7.69 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.43 (1H, br s), 12.38 (1H, br s).

(製造例202-1) (1S, 4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

15 4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (100 mg)、トリエチルアミン (0.139 ml)、クロロギ酸フェニル (0.125 ml) (1S, 4S)-2-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (359 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3.2 ml) 溶液より表題化合物 (95 mg、61%) を淡黄色粉末として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.78 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.76 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.35 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 3.54 (1H, s), 3.63 (1H, m), 4.56 (1H, br), 7.14 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.79 (1H, s), 8.08-8.15 (2H, m), 8.32 (1H, s).

(製造例202-2) (1S, 4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[

2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (95 mg) より、表題化合物 (42. 7 mg、49%) を白色粉末として得た。

ESI-MS (m/z): 359 $[M+H]^+$.

(実施例203) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(2-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア (57. 0 mg)、D-10-カンファースルホン酸 (35. 3 mg)、2-(2-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート粗生成物より表題化合物 (15. 3 mg、17. 7%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)}$ δ (ppm): 1. 50-1. 76 (2H, m), 1. 81 (2H, m), 2. 12 (2H, m), 2. 31 (3H, s), 2. 86-3. 04 (5H, m), 3. 77 (2H, s), 4. 20 (1H, m), 7. 08-7. 50 (7H, m), 7. 68 (1H, s), 7. 87 (1H, d, $J=2. 4, 11. 6\text{ Hz}$), 8. 34 (1H, s), 8. 63 (1H, brs), 12. 36 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 592 $[M+Na]^+$.

(実施例204) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(3-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1

ーメチルー1ー(1ーメチルピペリジノー4ーイル) ウレア (57.5mg)、Dー10ーカンファースルホン酸 (35.8mg) 2ー(3ーフルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート粗生成物より表題化合物 (15.3mg、17.4%) を白色粉末として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.62–1.75 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.85–3.02 (5H, m), 3.77 (2H, s), 4.20 (1H, m), 7.10–7.50 (7H, m), 7.68 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=2.8, 11.6\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.59 (1H, brs), 12.35 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 592 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例205) 4ーメチルピペラジノー1ーカルボキシリック アシド [6ー(2ーフルオロ4ー(3ー[2ー(4ーフルオロフェニル) アセチル] チオウレイド) フェノキシ) ピリミジノー4ーイル] アミド

15 4ーメチルピペラジノー1ーカルボキシリック アシド [6ー(4ーアミノー2ーフルオロフェノキシ) ピリミジノー4ーイル] アミド (119mg)、(+)-10ーカンファースルホン酸 (79.9mg)、2ー(4ーフルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.1M, 4.5ml) より、表題化合物 (65mg、35%) を白色粉末として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.34 (3H, s), 2.42–2.50 (4H, m), 3.52–3.58 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7.10–7.40 (7H, m), 7.63 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.2\text{Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 8.45 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

25 (製造例205ー1) 4ーメチルピペラジノー1ーカルボキシリック アシド [6ー(2ーフルオロ4ーニトロフェノキシ) ピリミジノー4ーイル] アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (125 mg)、トリエチルアミン (0.180 ml)、クロロギ酸フェニル (0.160 ml)、1-メチルピペラジン (0.424 ml) より、表題化合物 (135.5 mg、72%) を白色粉末として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.35 (3H, s), 2.45–2.49 (4H, m), 3.55–3.59 (4H, m), 7.39–7.44 (2H, m), 7.73 (1H, s), 8.08–8.15 (2H, m), 8.32 (1H, s).

10 (製造例205-2) 4-メチルピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド 4-メチルピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド (135 mg) より、表題化合物 (119 mg、96%) を白色粉末として得た。

ESI-MS (m/z): 369 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

15 (実施例206) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-メチルウレア (111 mg)、(+)-1-
20 0-カンファースルホン酸 (72.5 mg)、2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.1 M, 4.0 ml) より表題化合物 (35.4 mg、21%) を白色粉末として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.72–1.82 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.34–2.42 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.36–3.44 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.10–7.40 (7H, m), 7.52 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J=2$

. 4, 11. 2 Hz), 8. 32 (1H, s), 8. 44 (1H, br s), 12. 36 (1H, br s).

(製造例 206-1) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア

5 4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (120 mg)、トリエチルアミン (0. 167 ml)、クロロギ酸フェニル (0. 150 ml)、N, N, N'-トリメチル-1, 3-プロパンジアミン (0. 45 ml) より表題化合物 (128 mg、68%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1. 75-1. 85 (2H, m), 2. 31 (6H, s), 2. 35-2. 41 (2H, m), 2. 94 (3H, s), 3. 40-3. 44 (2H, m), 7. 40 (1H, m), 7. 60 (1H, d, J=0. 8 Hz), 8. 06-8. 13 (2H, m), 8. 31 (1H, d, J=0. 8 Hz).

15 (製造例 206-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-メチルウレア
1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア (128 mg) より、表題化合物 (111 mg) を無色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 363 [M+H]⁺.

20 (実施例 207) 3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェノキシ)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド
3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (90
25 . 3 mg) より合成した 3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミ

ド (ESI-MS (m/z): 395 $[M+Na]^+$)、(1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (8.5 mg)、2- (4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート (0.2 M トルエン溶液、1.12 ml) より、白色粉末として表題化合物 (8.3 mg、6.53%) を得た。

5 1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.84 (4H, m), 2.52 (4H, m), 3.39 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.01 (2H, m), 4.13 (2H, m), 6.89 (1H, s), 7.12 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.47 (1H, s), 12.38 (1H, s).

ESI-MS (m/z): (neg.): 566 $[M-H]^-$.

(製造例 207-1) 3- (ピロリジン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

15 6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (150 mg)、トリエチルアミン (0.209 ml)、クロロギ酸フェニル (0.150 ml)、3- (ピロリジン-1-イル) アゼチジン ニトリフルオロ酢酸塩 (1.06 g)、トリエチルアミン (1.0 ml) より、淡黄色アモルファスとして表題化合物 (90.3 mg、37.4%) を得た。

20 1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.68 (4H, m), 2.53 (4H, m), 3.39 (1H, m), 4.03 (2H, m), 4.16 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.08-8.14 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=0.8$ Hz).

25 ESI-MS (m/z): 425 $[M+Na]^+$.

(実施例 208) 3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カルボキシリック アシ
ド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル
] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フ
ルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (88 mg) より
合成した 3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カルボキシリック アシド [6-
(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド粗生成物
(ESI-MS (m/z): 369 [M+Na]⁺) の 1/2 量、(1S)-(+)-
-10-カンファースルホン酸 (25.8 mg)、2-(4-フルオロフェニル)
アセチル イソチオシアネート (0.2 M トルエン溶液、0.556 ml) より、
白色粉末として表題化合物 (22 mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.20 (6H, s), 3.16 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.95 (2H, m), 4.09
(2H, m), 6.97 (1H, s), 7.09 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.26-7.37 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.86 (1H, d
d, J=2.4, 11.2 Hz), 8.33 (1H, s), 8.74 (1H, br s), 12.41 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 564 [M+Na]⁺.

(製造例 208-1) 3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カルボキシリック
アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]
アミド

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (15
0 mg)、クロロギ酸フェニル (0.150 ml)、3-(ピロリジン-1-イル)
アゼチジン ニトリフルオロ酢酸塩の粗体 (1.28 g)、トリエチルアミンより
、淡黄色アモルファスとして表題化合物 (88.0 mg、39.0%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.21 (6H, s)

), 3. 18 (1H, m), 3. 97 (2H, m), 4. 12 (2H, m), 7. 00 (1H, s), 7. 41 (1H, m), 7. 76 (1H, s), 8. 11 (2H, m), 8. 32 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 398 [M+Na]⁺.

5 (実施例209) 4- {[(3R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン
4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-{[(3R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン (95. 3
10 mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (57. 5mg)、2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0. 1M, 3. 3ml) より表題化合物 (41. 4mg, 29%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1. 72 (1H, m), 2. 10 (1H, m), 2. 25 (6H, s), 2. 29-2. 32 (2H, m), 2. 50 (1H, m), 3. 20 (1H, m), 3. 40-3. 70 (3H, m), 3. 71 (2H, s), 7. 10-7. 40 (7H, m), 7. 70 (1H, s), 7. 86 (1H, dd, J=2. 4, 11. 2Hz), 8. 32 (1H, s), 8. 44 (1H, brs), 12. 38 (1H, brs).

20 (製造例209-1) 4- {[(3R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン
4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (125mg)、クロロギ酸フェニル (0. 150ml)、(3R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン 二塩酸塩 (603mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3. 5ml) 溶液とトリエチルアミンより表題化合物 (112mg, 55%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.05–2.25 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.30–2.32 (2H, m), 2.52 (1H, m), 3.22 (1H, dd, $J=3.2, 9.6\text{ Hz}$), 3.48 (1H, m), 3.60–3.70 (2H, m), 7.23 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.07–8.14 (2H, m), 8.31 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$).

(製造例209-2) 4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -6- {[(3R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン

4- {[(3R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ} -6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (112mg) より表題化合物 (95.3mg、92%) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例210) 3- [6- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチル-1- [(3S)- (1-メチルピロリジン-3-イル) メチル] ウレア

3- [6- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチル-1- [(3S)- (1-メチルピロリジン-3-イル) メチル] ウレア (162mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (97.1mg)、2- (4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.1M, 5.6ml) より、表題化合物 (76.8mg、32%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.48 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.48 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.02–3.20 (2H, m), 3.49 (1H, dd, $J=11.2, 14.8\text{ Hz}$), 3.71 (2H, s), 7.10–7.40 (7H, m), 7.61

(1H, s), 7.85 (1H, dd, $J=2.4, 11.2$ Hz), 8.33 (1H, s), 8.48 (1H, brs), 12.37 (1H, brs).

(製造例210-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-(1-メチルピロリジン-3-イル)メチル]ウレア

5

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (125mg)、トリエチルアミン (0.167ml)、クロロギ酸フェニル (0.150ml)、(3R)-1-メチル-3-(メチルアミノメチル)ピロリジン (449mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (3.5ml) より表題化合物 (174mg、86%) を無色油状物として得た。

10

ESI-MS (m/z): 427 $[M+Na]^+$.

(製造例210-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-(1-メチルピロリジン-3-イル)メチル]ウレア

15

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-(1-メチルピロリジン-3-イル)メチル]ウレア (174mg) より、表題化合物 (163mg) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 375 $[M+H]^+$.

(実施例211) 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

20

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (226mg)、1.0M 2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソシアネート-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.7ml) より表題化合物 (98.9mg、30.3%) を白色粉末として得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.68 (2H, m), 1.80 (4H, m), 1.97 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.58 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.02 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.14–7.21 (2H, m), 7.24–7.34 (2H, m), 7.38 (1H, brs), 7.56–7.66 (2H, m), 7.96 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 10.53 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 602 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例212) 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ベンジル (4-{2-[(4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル) カルバメート (122mg) より合成した4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド粗生成物 (ESI-MS (m/z): 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$) の1/2量、(1S)-(+)-カンファースルホン酸 (55.8mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート 0.2Mトルエン溶液 (1.12ml) より、白色粉末として表題化合物 (18.5mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.42–1.53 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.40 (1H, m), 2.91 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.12 (2H, m), 6.57 (1H, dd, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 6.91 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.93–7.14 (2H, m), 7.25–7.31 (2H, m), 7.37 (1H, brs), 7.68 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.32 (1H, m), 8.79 (1H, brs), 12.31

(1H, s).

ESI-MS (m/z): 569 $[M+H]^+$.

(実施例 213) 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリ
ック アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)
5) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ベンジル [2-フルオロ-4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリ
ジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] カルバメ
ート (155mg) より合成した 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-
カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリ
10 ジン-2-イル] アミド (ESI-MS (m/z): 400 $[M+H]^+$) の 1/2
量、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート 1.0M トルエ
ン溶液 (0.635ml) より、淡黄色粉末として表題化合物 (2.6mg) を得
た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.55 (2H, m
15), 1.82 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.64
(4H, m), 2.96 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.04 (2H, m
) , 6.52 (1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 6.87-6.92 (2H
, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.
62 (2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.
20 15 (1H, m), 8.23 (1H, s), 10.66 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 579 $[M+H]^+$.

(実施例 214) 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシ
ド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル
] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ベンジル (4-{2-[(4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボニル) ア
25 ミノ] ピリジン-4-イルオキシ} -2-フルオロフェニル) カルバメート (12

2 mg) より合成した 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリク ア
 シド [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミ
 ド (ESI-MS (m/z): 374 $[M+H]^+$) の 1/2 量、2-(4-フルオ
 ロフェニル)アセチルイソシアネート 1.0M トルエン溶液 (0.360 ml
 5) より、表題化合物 (0.55 mg, 0.83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.42-1.55
 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.43 (1H, m
), 2.90 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.13 (2H, m), 6.53
 (1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$), 6.85-6.92 (2H, m), 7.
 10 11 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.45-7.69 (3H, m), 8.
 05 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.16 (1H, m), 10.13 (1H, s
).

ESI-MS (m/z): 553 $[M+H]^+$, 575 $[M+Na]^+$.

(実施例 215) 1-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロ
 15 フェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(
 1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル
)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバメート粗生成物 (97
 .0 mg) より合成した 1-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリ
 20 ジン-2-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレアの 1/2 量、
 (1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (51.6 mg)、2-(4-フ
 ルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート (0.2M トルエン溶液、0.
 833 ml) より、白色粉末として表題化合物 (18.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.58-1.70
 25 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.18 (1H, m), 2.30
 (3H, s), 2.75 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.81 (1H, m

), 6.18 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J=2.0$, 6.0 Hz), 6.90 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.28–7.33 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.30 (1H, m), 9.43 (1H, br s), 12.38 (1H, s).

5 ESI-MS (m/z): 555 $[M+H]^+$.

(製造例 215-1) ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバメート

10 ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カルバメート (2.1 g)、トリエチルアミン (2.49 ml)、クロロギ酸フェニル (1.64 ml) を用いて得られた反応中間体の 1/6 量と 4-アミノ-1-メチルピペリジン (566 mg) より、淡黄色油状物として表題化合物の粗生成物 (97 mg) を得た。

ESI-MS (m/z): 494 $[M+H]^+$.

15 (実施例 216) 4-{[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-{[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン (130 mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (78.5 mg)、2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.2 M, 2.75 ml) より、表題化合物 (88.9 mg, 47%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.92 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.78 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.40–3.52 (1H, m), 3.64–3.84 (2H, m), 3.72 (2H, s), 7.10–7.40 (7H, m), 7.70 (1H, d

, $J=0.8\text{ Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.44 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

(製造例216-1) 4-{[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン
 4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (125mg)、トリエチルアミン (0.167ml)、クロロギ酸フェニル (0.150ml)、(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン (0.330ml) より、表題化合物
 (132mg、68%) を淡黄色粉末として得た。

(製造例216-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-{[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン
 4-{[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (132mg) より、
 表題化合物 (130mg) を白色粉末として得た。

ESI-MS (m/z): 383 $[M+Na]^+$.

(実施例217) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェノキシ)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]ウレア
 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]ウレア (135mg) より合成した、3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]ウレア
 (ESI-MS (m/z): 389 $[M+H]^+$)、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (142mg)、2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチ

オシアネート (0.2 M トルエン溶液、3.42 ml) より、白色粉末として表題化合物 (43.8 mg、23.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.78 (2H, m), 1.96 (4H, m), 2.50 (2H, m), 2.57 (4H, m), 2.93 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.25–7.35 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.84 (1H, dd, $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, s), 11.54 (1H, brs), 12.36 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 (製造例 217-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]ウレア

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (120 mg)、トリエチルアミン (0.334 ml)、クロロギ酸フェニル (0.181 ml)、メチル-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)アミン (341 mg) より、淡黄色結晶として表題化合物 (135 mg, 67.2%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.80 (2H, m), 1.96 (4H, m), 2.52 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.58 (4H, m), 2.94 (3H, s), 3.45 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.40 (1H, m), 7.60 (1H, s), 8.07–8.13 (2H, m), 8.26 (1H, s), 11.64 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 (実施例 218) 3-[6-(2-フルオロ-4-[3-[2-(4-フルオロフェノキシ)アセチル]チオウレイド]フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[3-(アゼチジン-1-イル)プロピル]ウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1

ーメチルー1-[3-(アゼチジン-1-イル)プロピル]ウレア (104mg)
 より合成した3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-
 ーイル]-1-メチルー1-[3-(アゼチジン-1-イル)プロピル]ウレア (
 ESI-MS (m/z): 375 $[M+H]^+$, 397 $[M+Na]^+$), (1S)-
 5 (+)-10-カンファースルホン酸 (142mg), (4-フルオロフェニル)ア
 セチル イソチオシアネート 0.2Mトルエン溶液、2.73ml) より、白色
 粉末として表題化合物 (12.9mg, 8.81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.63 (2H, m),
 2.26 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.29
 10 (4H, m), 3.37 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.12 (2H, m),
 7.29-7.35 (4H, m), 7.52 (1H, s), 7.85 (1H, d,
 d, $J=2.4, 11.6\text{Hz}$), 8.35 (1H, s), 8.48 (1H, s),
 12.36 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 570 $[M+H]^+$.

15 (製造例218-1) tert-ブチル (3-アゼチジン-1-イル-3-オ
 キソプロピル) カルバメート

トリエチルアミン (4.42ml) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液にアゼチ
 ジン塩酸塩 (2.96g) を加え、室温で10分間攪拌した。ここにBoc-be
 ta-ALA-OH (5.00g)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロ
 20 ピル) カルボジイミド塩酸塩 (7.59g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
 (5.35g) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルー飽和食塩水
 に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これ
 を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチ
 ル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を減圧濃縮し、
 25 淡黄色油状物として表題化合物 (5.99g, 99.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.43 (9H, s

), 2. 28 (4H, m), 3. 37 (2H, m), 4. 03 (2H, m), 4. 12 (2H, m), 5. 27 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 251 $[M+Na]^+$.

(製造例 218-2) メチルー (3-アゼチジン-1-イルプロピル) アミン

5 tert-ブチル (3-アゼチジン-1-イル-3-オキソプロピル) カルバメート (5. 99 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、氷冷撹拌下、水素化リチウムアルミニウム (2. 98 g) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを 15 分間氷浴上、45 分間室温で撹拌した。その後、窒素雰囲気下 80℃ で 8 時間加熱撹拌した。さらに、窒素雰囲気下、反応液を 100℃ で 34 時間加熱還流した。
10 。その後、反応液を氷冷した。ここに撹拌下、水 (2. 98 ml)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2. 98 ml)、水 (8. 94 ml) を順次加え、これを室温で 3 日間撹拌した。不溶物をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、褐色油状物として表題化合物 (2. 78 g、82. 8%) を得た。

1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 52 (2H, m), 2. 05 (2H, m), 2. 41 (3H, s), 2. 43 (2H, m), 2. 59 (2H, m), 3. 15 (4H, m).

ESI-MS (m/z): 129 $[M+H]^+$.

(製造例 218-3) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチルー 1-[3-(アゼチジン-1-イル) プロピル]

20 1] ウレア

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (120 mg、トリエチルアミン (0. 334 ml)、クロロギ酸フェニル (0. 181 ml)、メチルー (3-アゼチジン-1-イルプロピル) アミン (341 mg) より、表題化合物 (104 mg、53. 6%) を得た。

25 1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 65 (2H, m), 2. 27 (2H, m), 2. 47 (2H, t, $J=6. 0$ Hz), 2. 91 (3

H, s), 3.30 (4H, m), 3.38 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J=7.0, 9.0$ Hz), 7.61 (1H, s), 8.07–8.13 (2H, m), 8.34 (1H, s), 12.56 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 405 $[M+H]^+$.

- 5 (実施例 219) (3S)-3-ジメチルアミノメチルピロリジン-1-カルボキシリク アシド [4-(3-フルオロ-4-(3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド) フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド
ベンジル (4-(2-[(3S)-3-ジメチルアミノメチルピロリジン-1-カルボニル] アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル) カル
 10 バメートの粗生成物 (128 mg) より合成した (3S)-3-ジメチルアミノメチルピロリジン-1-カルボキシリク アシド [4-(4-アミノ-3-フル
オロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (58.5 mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソ
 15 チオシアネート (1.89 ml、0.2M トルエン溶液) より、白色粉末として表題化合物 (17.5 mg) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.70 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.24 (6H, s), 2.28 (2H, m), 2.47 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.54–3.68 (2H, m), 3.72 (2H, s), 6.55 (1H, dd, $J=2.0, 6.0$ Hz), 6.92 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.11 (3H, m), 7.26–7.31 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.32 (1H, m), 8.67 (1H, s), 12.29 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 569 $[M+H]^+$.

- 25 (製造例 219-1) ベンジル [(4-(2-[(3S)-3-ジメチルアミノメチルピロリジン-1-カルボニル] アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -2-

フルオロフェニル] カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート (300mg)、クロロギ酸フェニル (0.266ml) (3S)
 -3-(ジメチルアミノメチル) ピロリジン 二塩酸塩 (4.25ml, 1.0M
 5 N, N-ジメチルホルムアミド溶液)、トリエチルアミンより、表題化合物の粗生成物 (128mg) を得た。

(実施例220) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[4-(ピロリジン-1-イル) ブチル] ウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-
 10 -メチル-1-[4-(ピロリジン-1-イル) ブチル] ウレア (76mg) より
 合成した 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-
 イル]-1-メチル-1-[4-(ピロリジン-1-イル) ブチル] ウレア (ES
 I-MS (m/z): 403 [M+H]⁺), (1S)-(+)-10-カンファース
 15 ルホン酸 (30.8mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシ
 アネートより、淡黄色粉末として表題化合物 (13.4mg, 12.7%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.59 (4H, m), 1.81 (4H, m), 2.56 (6H, m), 3.04 (3H, s), 3.39
 20 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.12 (3H, m), 7.19-7.31
 (3H, m), 7.35 (1H, m), 7.57 (1H, br s), 7.68 (1H
 , d, J=1.2Hz), 7.85 (1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 8
 .33 (1H, d, J=1.2Hz), 12.38 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 598 [M+H]⁺.

25 (製造例220-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[4-(ピロリジン-1-イル) ブチル]

ウレア

6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (80 mg)、トリエチルアミン (0.166 ml)、クロロギ酸フェニル (0.124 ml)、メチルー [4- (ピロリジン-1-イル) ブチル] アミン (250 mg) より、淡黄色結晶として表題化合物 (76 mg, 54.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.54-1.72 (4H, m), 1.80 (4H, m), 2.52 (6H, m), 3.04 (3H, m), 3.40 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.74 (1H, br s), 7.78 (1H, s), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 221) 1- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル] -3- [6- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチルウレア

1- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル] -3- [6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチルウレア (135 mg)、20%水酸化パラジウム炭素 (50 mg)、(1S) - (+) -10-カンファースルホン酸 (99 mg)、2- (4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネートより、白色粉末として表題化合物 (41.3 mg, 22.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.58-1.84 (6H, m), 2.07 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.29 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.03 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.18 (1H, s), 7.12 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.36 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.4\text{ Hz}$), 8.34 (1H, s),

12.38 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 641 $[M+H]^+$.

(製造例221-1) tert-ブチル [1-(3-ジメチルアミノプロピオニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート

5 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン (1.9 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、N, N-ジメチルアミノプロピオン酸塩酸塩 (1.46 g)、トリエチルアミン (1.45 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.93 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (2.19 g) を加え、窒素雰囲気下室温で27.5時間
10 攪拌した。反応液に酢酸エチル (200 ml)、飽和食塩水 (50 ml)、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、室温で30分間攪拌した後、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを1 N水酸化ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、淡黄色結晶として表題化合物 (2.96 g、定量的) を得た。

15 ESI-MS (m/z): 300 $[M+H]^+$.

(製造例221-2) N-[1-(3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン

tert-ブチル [1-(3-ジメチルアミノプロピオニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート (2.73 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を氷冷
20 攪拌し、ここに水素化リチウムアルミニウム (1.04 g) を徐々に加えた。これを窒素雰囲気下氷浴上で15分間、室温で15分間攪拌した。その後、窒素雰囲気下7時間加熱還流した。反応液を氷冷し、ここに、水 (1.0 ml)、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml)、水 (5.0 ml) を順次加え、氷浴上で攪拌した。不溶物をろ別した。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物 (1.51
25 g、83.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.32-1.42

(2H, m), 1.67 (2H, m), 1.89 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.28 (2H, m), 2.32–2.38 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.16–3.24 (1H, m).

5 ESI-MS (m/z): 200 $[M+H]^+$.

(製造例 221-3) 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル]-3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (120 mg)、トリエチルアミン (0.191 ml)、クロロギ酸フェニル (0.150 ml)、N-[1-(3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン (478 mg) より、淡黄色粉末として表題化合物 (135 mg, 59.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.63–1.86 (6H, m), 2.08 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.29 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.38 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 2.94 (3H, s), 3.03 (2H, m), 4.18 (1H, m), 7.40–7.43 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.03–8.14 (2H, m), 8.33 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$).

20 ESI-MS (m/z): 476 $[M+H]^+$.

(実施例 222) 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル]-3-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア
ベンジル [4-(2-{3-[1-(3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル]-3-メチルウレイド} ピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] カルバメート (206 mg)、20%水酸化バリウム炭素 (50 mg

), (1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (116mg)、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート (0.2Mトルエン溶液、2.67ml) より、白色粉末として表題化合物 (51.3mg、22.5%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.62-1.85 (6H, m), 2.07 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.33-2.40 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.12 (2H, m), 7.14-7.31 (4H, m), 7.74 (1H, d, J=2.0Hz), 8.09 (1H, d, J=5.6Hz), 8.33 (1H, m), 12.30 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 640 [M+H]⁺.

(製造例222-1) ベンジル [4-(2-{3-[1-(3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル]-3-メチルウレイド} ピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] カルバメート (150mg)、トリエチルアミン (0.169ml)、クロロギ酸フェニル (0.133ml)、N-[1-(3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン (424mg) より、表題化合物を淡黄色油状物 (206mg、83.8%) として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.62-1.74 (6H, m), 2.02 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.26-2.38 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.00 (2H, m), 4.16 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.85-6.90 (3H, m), 7.21 (1H, brs), 7.34-7.42 (5H, m), 7.68 (1H, d, J=2.4Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.12 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 579 $[M+H]^+$.

(実施例 223) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル}-1-メチルウレア

5 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (100mg)、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (116mg)、2-フェニルアセチルイソチオシアネート (0.2M N,N-ジメチルホルムアミド溶液、1.74ml) より、白色粉末として表題化合物 (19.4mg、13.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.48 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 7.17 (2H, m), 7.30-7.45 (6H, m), 7.67 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.89 (1H, dd, $J=2.4, 11.6\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.69 (1H, brs), 12.45 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 608 $[M+H]^+$.

(製造例 223-1) 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (200mg)、トリエチルアミン (0.252ml)、クロロギ酸フェニル (0.252ml)、N-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン (595mg) より、表題化合物 (296mg、80.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.63 (2H, m

), 1. 79 (2H, m), 2. 10 (2H, m), 2. 26 (6H, s), 2. 47 (4H, m), 2. 88 (3H, s), 3. 01 (2H, m), 4. 14 (1H, m), 6. 65 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7. 23 (1H, br s), 7. 30 (1H, m), 7. 75 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8. 11 (2H, m), 8. 16 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

ESI-MS (m/z): 461 $[M+H]^+$.

(製造例 223-2) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア

3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (296 mg)、20%水酸化パラジウム炭素 (70 mg) より、黄色油状物として表題化合物 (260 mg、93.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 63 (2H, m), 1. 72-1. 82 (2H, m), 2. 10 (2H, m), 2. 26 (6H, s), 2. 27-2. 50 (4H, m), 2. 85 (3H, s), 3. 00 (2H, m), 3. 75 (2H, br s), 4. 15 (1H, m), 6. 42-6. 45 (1H, m), 6. 48-6. 53 (2H, m), 6. 95 (1H, m), 7. 21 (1H, m), 7. 64 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8. 02 (1H, d, $J=6.0$ Hz).

ESI-MS (m/z): 431 $[M+H]^+$.

(実施例 224) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア

(100mg)、(1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (116mg)、
2- (4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートより、白色粉末として
表題化合物 (19.2mg、13.2%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.65 (2H, m),
5 1.72-1.90 (2H, m), 2.14 (2H, m), 2.36 (6H, s),
2.54 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.03 (2H, m), 3.72
(2H, s), 4.18 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 6.0
Hz), 7.10-7.36 (7H, m), 7.67 (1H, d, J=2.4Hz)
, 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.06 (1H, d, J
10 =6.0Hz), 8.57 (1H, brs), 12.40 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 626 [M+H]⁺.

(実施例225) 1- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-
イル] -3- [4- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオロフェニル)
アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] -1-メチルウレア
15 3- [4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -1-
[1- (3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル] -1-メチルウレ
アの粗生成物 (102mg)、(1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (9
0.4mg)、2- (4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート (1
, 83ml、0.25Mトルエン溶液) より、白色粉末として表題化合物 (12.
20 8mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.67 (2H, m),
1.83-1.93 (4H, m), 2.14 (2H, m), 2.43 (6H, s),
2.46 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.05
(2H, m), 3.73 (2H, s), 4.19 (1H, m), 6.55 (1H, d
25 d, J=2.4, 6.0Hz), 7.10-7.20 (4H, m), 7.27-7.
35 (4H, m), 7.64 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, dd

, $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$), 8.06 (1H , d , $J=6.0\text{ Hz}$), 12.41 (1H , s).

ESI-MS (m/z): 640 [$M+H$] $^+$.

(製造例 225-1) 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (200 mg)、トリエチルアミン (0.252 ml)、クロロギ酸フェニル (0.252 ml)、 N -[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]- N -メチルアミン (595 mg) より、白色粉末として表題化合物 (226 mg 、 59.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): $1.60-1.84$ (6H , m), 2.05 (2H , m), 2.26 (6H , s), 2.35 (4H , m), 2.90 (3H , s), 3.01 (2H , m), 4.15 (1H , m), 6.65 (1H , dd , $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.25 (1H , brs), 7.30 (1H , m), 7.75 (1H , d , $J=2.4\text{ Hz}$), 8.11 (2H , m), 8.16 (1H , d , $J=5.6\text{ Hz}$).

ESI-MS (m/z): 475 [$M+H$] $^+$.

(製造例 225-2) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア

3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (226 mg)、 20% 水酸化パラジウム炭素 (70 mg) より、淡黄色油状物として表題化合物 (205 mg 、 96.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): $1.64-1.78$

(4H, m), 2.05 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.31–2.38
 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.75 (2H, m),
 4.16 (1H, m), 6.49–6.52 (3H, m), 6.95 (1H, m),
 7.27 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.01 (1
 5 H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

ESI-MS (m/z): 445 $[M+H]^+$.

(実施例226) 4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1,4]ジアゼパネー
1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-
フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル
 10 1]アミド

4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1,4]ジアゼパネー1-カルボキシリッ
 ク アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イ
 ル] アミド (144mg) より合成した4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1
 , 4]ジアゼパネー1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フ
 15 ルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミドの粗生成物 (68.6mg)、
 D-10-カンファースルホン酸 (76.4mg)、0.25M 2-(4-フル
 オロフェニル) アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (1.31ml) より
 表題化合物 (20.5mg、20.4%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)}$ δ (ppm): 1.95 (2H, m)
 20), 2.25 (6H, s), 2.42 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.71
 (2H, m), 2.80 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.64 (2H, m),
 3.71 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.16–7.38 (5H, m),
 7.68 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$),
 8.33 (1H, m), 8.49 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 613 $[M+H]^+$.

(製造例226-1) (2-[1,4]ジアゼパネー1-イルエチル) ジメチル

アミン 三塩酸塩

窒素雰囲気下、[1, 4] ジアゼパン-1-カルボキシリック アシド ベンジル
 エステル (2 ml) に N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を加えた後、炭
 酸カリウム (6.67 g) と 2-ジメチルアミノエチルクロライド (1.67 g)
 5 を室温にて加えた。反応液を 70℃まで昇温させ、2時間攪拌した。その後、反応
 液を 80℃まで昇温させ、1時間攪拌した。反応液に 2-ジメチルアミノエチルクロ
 ライド (420 mg) をさらに加え、2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し
 た。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)
 10 で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾
 燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 ィー (FUJISILYSIA NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル=4：1)
) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の 4-(2-ジ
 メチルアミノエチル)-[1, 4]ジアゼパン-1-カルボキシリック アシド ベ
 15 ンジルエステル (724 mg、24.5%) を淡黄色油状物として得た。
 上記粗精製物 (724 mg) にメタノール (72 ml) を加えた後、窒素雰囲気下
 、20%水酸化パラジウム (1.07 g) を加え、加圧水素添加装置にて4時間攪
 拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ別した。メタノール洗浄した後にろ液を
 濃縮した。残渣に 4N塩酸-酢酸エチル溶液 (4.15 ml) を加えて攪拌した。
 20 攪拌下、反応系内を減圧し、過剰の塩酸を留去した。溶媒を減圧留去した後、得ら
 れた残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (660 mg、99.2%) を褐色
 固体として得た。

ESI-MS (m/z): 172 $[M+H]^+$.

(製造例 226-2) 4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1, 4]ジアゼパ
 25 ン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキ
 シ)ピリミジン-4-イル]アミド

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (100 mg)、テトラヒドロフラン (4 ml)、クロロギ酸フェニル (0.151 ml)、(2-[1,4]ジアゼパン-1-イルエチル)ジメチルアミン 三塩酸塩 (337 mg)、トリエチルアミン (0.167 ml) より、表題化合物 (144 mg、80.3%) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 448 $[M+H]^+$.

(実施例 227) 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]-3-[4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (104 mg)、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (96.4 mg)、2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチオシアネート (1.95 ml、0.25 M トルエン溶液) より、白色粉末として表題化合物 (26.4 mg、17.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.62-1.94 (6H, m), 2.05 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.35 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.15 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$), 7.09-7.13 (4H, m), 7.18 (1H, s), 7.26-7.31 (3H, m), 7.67-7.69 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 12.28 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 622 $[M+H]^+$.

(製造例 227-1) 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア

4- (4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (92.5mg)、トリ
 エチルアミン (0.167ml)、クロロギ酸フェニル (0.157ml)、N- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル] -N-メチルアミン
 (319mg) より、淡黄色油状物として表題化合物 (140mg、76.7%)
 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.62-1.80
 (6H, m), 2.04 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.26-2.31
 (2H, m), 2.34-2.39 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.00
 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.65 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$
 Hz), 7.19 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.25 (1H, brs), 7.
 81 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.
 27 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

ESI-MS (m/z): 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例227-2) 3- [4- (4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル
] -1- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル] -1-メ
 チルウレア

1- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) ピペリジン-4-イル] -1-メチル
 -3- [4- (4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] ウレア (140mg
)、10%パラジウム炭素 (100mg) より、淡黄色油状物として表題化合物 (
 104mg、79.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.64-1.82
 (6H, m), 2.06 (2H, m), 2.62 (6H, s), 2.32-2.40
 (4H, m), 2.71 (2H, brs), 2.88 (3H, s), 3.01 (2H
 , m), 4.17 (1H, m), 6.48 (1H, dd, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$)
 , 6.70 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$
), 7.25 (1H, brs), 7.62 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.98

(1H, d, J=6.0 Hz).

ESI-MS (m/z): 427 [M+H]⁺.

(実施例 228) 3-[6-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

3-[6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (131mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (81mg)、2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0.25M, 3.0ml) より、表題化合物 (46.3mg、23%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.60-2.00 (4H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.90-3.05 (5H, m), 3.71 (2H, s), 4.21 (1H, m), 7.10-7.35 (7H, m), 7.59 (1H, d, J=0.8 Hz), 7.69-7.74 (2H, m), 8.37 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.44 (1H, brs), 12.27 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 552 [M+H]⁺.

(製造例 228-1) 1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-[6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]ウレア

4-アミノ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (100mg)、トリエチルアミン (0.150ml)、クロロギ酸フェニル (0.135ml)、1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン (331mg) より表題化合物 (160mg、96%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.60-2.00 (4H, m), 2.09-2.16 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.80-3.00 (5H, m), 4.20 (1H, m), 7.29-7.38 (3H, m)

), 7. 70 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8. 14–8. 33 (2H, m), 8. 39 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$).

(製造例 228-2) 3-[6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

- 5 1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-[6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]ウレア (160 mg)、20%水酸化パラジウム炭素 (120 mg) より表題化合物 (132 mg、90%) を白色粉末として得た。

ESI-MS (m/z): 357 $[M+H]^+$.

- 10 (実施例 229) 4-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン

- 4-(4-アミノフェノキシ)-6-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン (120 mg)、(+)-10-カン
15 ファースルホン酸 (71.5 mg)、2-(4-フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25 M, 2.6 ml) より、表題化合物 (46 mg、25%) を白色粉末として得た。

- $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 10–1. 30 (2H, m), 1. 75 (1H, m), 1. 80–2. 00 (2H, m), 2. 10–2. 45 (8H, m), 2. 85–3. 00 (2H, m), 3. 71 (2H, s), 4. 00–4. 20 (2H, m), 7. 10–7. 35 (7H, m), 7. 54 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 7. 69–7. 73 (2H, m), 8. 36 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8. 44 (1H, brs), 12. 27 (1H, brs)

- 25 ESI-MS (m/z): 566 $[M+H]^+$.

(製造例 229-1) 4-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン

イル] カルボニルアミノ} -6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン

4-アミノ-6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (100mg)、クロロギ
酸フェニル (0.135ml)、4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン 二塩
酸塩 (464mg)、トリエチルアミン (1.06ml) より、表題化合物 (13
5 7mg、79%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10-1.3
0 (2H, m), 1.73 (1H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.1
0-2.20 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.80-3.00 (2H, m
) , 4.00-4.20 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.39
10 (1H, br s), 7.67 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 8.28-8.33 (2H, m), 8.38 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$).

(製造例229-2) 4- (4-アミノフェノキシ) -6- {[4- (ジメチル
アミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

4- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ
15 } -6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (137mg)、20%水酸化パラ
ジウム炭素 (100mg) より、表題化合物 (120mg、95%) を白色粉末と
して得た。

ESI-MS (m/z): 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例230) 4- (4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル]
チオウレイド} フェノキシ) -6- {[4- (1-メチルピペラジン-4-イル)
20 ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

4- (4-アミノフェノキシ) -6- {[4- (1-メチルピペラジン-4-イル
) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン (133mg)、(+)-
10-カンファースルホン酸 (135mg)、2- (4-フルオロフェニル) アセ
チルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25M, 2.6ml) より、表題化
25 合物 (45.3mg、23%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–2.00 (5H, m), 2.33 (3H, s), 2.40–3.00 (10H, m), 3.71 (2H, s), 4.05–4.20 (2H, m), 7.10–7.40 (7H, m), 7.54 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 7.69–7.73' (2H, m),
 5 8.37 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 8.45 (1H, br s), 12.27 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 607 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例230-1) 4-([4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ)-6-(4-ニトロフェノキシ) ピリミジン
 10 4-アミノ-6-(4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (100mg)、トリエチルアミン (0.150ml)、クロロギ酸フェニル (0.135ml)、4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン (400mg) より、表題化合物 (148mg、78%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–2.00 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.40–3.00 (10H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 7.27–7.33 (2H, m), 7.41 (1H, br s), 7.65 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 8.29–8.32 (2H, m), 8.38 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$).

(製造例230-2) 4-(4-アミノフェノキシ)-6-([4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ) ピリミジン
 20 4-([4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ)-6-(4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (148mg)、20% 水酸化パラジウム炭素 (100mg) より、表題化合物 (133mg、97%) を淡黄色粉末として得た。

ESI-MS (m/z): 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例231) 4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル]

チオウレイド} フェノキシ) -6- {[4- (1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

4- (4-アミノフェノキシ) -6- {[4- (1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン (131mg)、(+)-10-カンファースルホン酸 (133mg)、2- (4-フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25M, 2.6ml) より、表題化合物 (44.3mg、23%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50-2.00 (6H, m), 2.26-2.36 (4H, m), 2.54-2.64 (4H, m), 2.90-3.04 (2H, m), 3.48-3.56 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7.10-7.35 (7H, m), 7.54 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 8.37 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.44 (1H, brs), 12.27 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 607 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 (製造例231-1) 4- {[4- (1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン 4-アミノ-6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (100mg)、トリエチルアミン (0.150ml)、クロロギ酸フェニル (0.135ml)、4- (1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン (452mg) より、表題化合物 (142mg、75%) を淡黄色油状物として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.60-2.00 (6H, m), 2.20-2.40 (4H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.37 (1H, brs), 7.66 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.28-8.33 (2H, m), 8.38 (1H, d, $J=0.8$ Hz).

(製造例 231-2) 4-(4-アミノフェノキシ)-6-{[4-(1-メチル
 ルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン
 4-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボ
 ニルアミノ}-6-(4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (142mg)、20%
 5 水酸化パラジウム炭素 (100mg) より、表題化合物 (131mg、99%) を
 淡黄色粉末として得た。

ESI-MS (m/z): 412 $[M+H]^+$.

(実施例 232) N-(3-フルオロ-4-{2-[3-(1-メチルピペリジ
 ン-4-イル) ウレイド] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-(4-
 10 フルオロフェニル) マロナミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50-2.07
 (4H, m), 2.24 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.76 (2H, m
), 3.63 (2H, s), 3.81 (1H, m), 6.27 (1H, m), 6.66
 (1H, dd, $J=1.2, 6.0\text{Hz}$), 7.01 (2H, m), 7.14 (1H
 15 , m), 7.28 (1H, m), 7.54 (2H, m), 7.67 (1H, m), 8.
 05 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.35 (1H, brs), 9.35 (1H,
 brs), 9.72 (2H, m).

ESI-MS (m/z): 539 $[M+H]^+$.

(実施例 233) N-(4-{2-[(4-ジメチルアミノピペリジン-1-カ
 20 ルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ}-3-フルオロフェニル)-N'
 -(4-フルオロフェニル) マロナミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.45 (2H, m
), 1.86 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.34 (1H, m), 2.90
 (2H, m), 3.49 (2H, s), 4.07 (2H, m), 6.59 (1H, d
 25 d, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 7.03 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.
 16-7.40 (2H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.70 (1H

, dd, $J=2.4, 12.0\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.68 (1H, brs), 9.24 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 553 $[M+H]^+$.

(実施例234) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウ
 5 レイド]フェノキシ}-2-[(4-オキソピペリジン-1-イル)カルボニルア
ミノ]ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.40-2.6
 0 (4H, m), 3.76 (2H, s), 3.76-3.83 (4H, m), 6.5
 4 (1H, m), 7.00-7.65 (11H, m), 8.04 (1H, m), 10
 10 .58 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 528 $[M+Na]^+$.

(製造例234-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(
4-オキソピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.40-2.7
 15 0 (4H, m), 3.70-3.90 (4H, m), 6.67 (1H, dd, $J=2$
 .4, 5.6 Hz), 7.33 (1H, m), 7.48 (1H, brs), 7.73
 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.10-8.30 (3H, m).

(製造例234-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(
4-オキソピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.50-2.6
 20 0 (4H, m), 3.76 (2H, brs), 3.79-3.83 (4H, m), 6
 .45 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 6.50-6.52 (1H, m
), 6.90-7.00 (1H, m), 7.43 (1H, br), 7.61 (1H,
 brs), 8.03 (1H, m).

(実施例235) 2-[[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カル
 25 ボニルアミノ]-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレ

イド] フェノキシ] ピリジン

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40-1.60 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.35 (1H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 6.53 (1H, m), 7.10-7.69 (10H, m), 7.70 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 10.57 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 535 [M+H]⁺.

(実施例236) 2-[[4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]-4-[2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ]ピリジン

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.20-1.35 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.80-3.95 (2H, m), 6.52 (1H, m), 7.05-7.45 (8H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 8.11 (1H, s), 10.60 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 547 [M+H]⁺.

(実施例237) 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリックアシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}アミド

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.50 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.39 (1H, m), 2.96 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.32-7.48 (5H, m), 7.63

(1H, m), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.33 (1H, m), 8.40 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 552 $[M+H]^+$.

(製造例237-1) 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック
5 アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]
アミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.49 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.30 (6H, m), 2.37 (1H, m), 2.95
(2H, m), 3.73 (2H, brs), 4.11 (2H, m), 6.45 (1H, m), 6.50 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.32 (1H, brs),
10 , 7.56 (1H, s), 8.37 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 375 $[M+H]^+$.

(実施例238) N-(2-フルオロ-4-{2-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N-(4-
15 フルオロフェニル)マロナミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.34-1.44 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.58 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.58 (2H, m), 6.57 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 7.01 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.25 (1H, dd, $J=2.4, 7.6$ Hz), 7.63 (2H, dd, $J=5.0, 8.6$ Hz), 7.91 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 9.03 (1H, s), 10.11 (1H, s), 11.26 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 539 $[M+H]^+$.

(実施例239) N-[4-(2-{[4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]

ル] -N-(4-フルオロフェニル) マロナミド

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.98 (2H, m), 3.05 (4H, m), 3.58 (2H, s), 3.79 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.00 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=2.6, 7.4 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.4, 9.2 Hz), 8.03 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.17 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 565 [M+H]⁺.

(実施例240) N-(4-{2-[(4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル) マロナミド

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18-1.31 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.23 (1H, m), 2.75 (2H, m), 3.58 (2H, s), 4.09 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.0, 5.2 Hz), 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 7.6 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.0, 9.0 Hz), 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.21 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 553 [M+H]⁺.

(実施例241) 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル} アミド

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40-1.78 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.33 (6

H, b r s), 2. 30-2. 52 (1H, m), 2. 96 (2H, m), 3. 75 (2H, s), 4. 13 (2H, m), 7. 10-7. 20 (2H, m), 7. 29 (2H, m), 7. 32-7. 46 (4H, m), 7. 55-7. 66 (3H, m), 8. 34 (1H, s), 10. 55 (1H, b r s).

5 ESI-MS (m/z): 536 [M+H]⁺.

(実施例242) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル} アミド

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1. 32 (2H, m), 1. 73 (2H, m), 2. 07 (2H, m), 2. 24 (1H, m), 3. 11 (2H, m), 3. 19 (4H, m), 3. 75 (2H, s), 3. 89 (2H, m), 7. 15 (2H, m), 7. 22-7. 46 (6H, m), 7. 58-7. 65 (2H, m), 7. 80 (1H, b r s), 8. 33 (1H, m), 10. 57 (1H, b r s).

15 ESI-MS (m/z): 548 [M+H]⁺.

(実施例243) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD) δ (ppm): 1. 15 (2H, m), 1. 78 (2H, m), 2. 09 (2H, m), 2. 34 (1H, m), 2. 90 (2H, m), 3. 31 (4H, m), 3. 72 (2H, s), 4. 08 (2H, m), 6. 60 (1H, dd, J=2. 0, 5. 8 Hz), 6. 95 (1H, m), 7. 04 (1H, dd, J=2. 8, 11. 6 Hz), 7. 26-7. 36 (6H, m), 8. 08 (1H, d, J=5. 8 Hz), 8. 20 (1H, m).

25 ESI-MS (m/z): 547 [M+H]⁺.

(実施例244) 4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボキシリック アシ

ド {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ]
ピリジン-2-イル} アミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD) δ (ppm): 1.40 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.43 (1H, m), 2.87
5 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.18 (2H, m), 6.61 (1H, d
d, $J=2.4, 5.8\text{Hz}$), 6.95 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J
= $2.4, 11.2\text{Hz}$), 7.26-7.36 (6H, m), 8.09 (1H, d
, $J=5.8\text{Hz}$), 8.21 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 (実施例245) 2-[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]
カルボニルアミノ}-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)
チオウレイド] フェノキシ} ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.86 (1H,
m), 2.17 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.74 (1H, m), 3.2
15 1 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.70-3.8
0 (1H, m), 3.74 (2H, s), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 5.$
 6Hz), 7.00 (1H, s), 7.18 (1H, m), 7.30-7.47 (6
H, m), 7.69 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.89 (1H, dd, $J=2$
.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.49 (1H,
20 b r s), 12.44 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例245-1) 2-[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イ
ル] カルボニルアミノ}-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.91 (1H,
25 m), 2.19 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.76 (1H, m), 3.2
3 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 6.6

7 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.83 (1H, m), 7.10 (1H, br s), 7.78 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.09–8.17 (3H, m).

5 (製造例 245-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-([(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.86 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.73 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.70–3.80 (3H, m), 6.42–6.55 (3H, m), 6.90–7.00 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

15 (実施例 246) 2-([(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ)-4-(2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ)ピリジン

(製造例 246-1) 2-([(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ)-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン
ESI-MS (m/z) (neg.): 388 $[\text{M-H}]^-$.

20 (製造例 246-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-([(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン

(実施例 247) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[3-フルオロ-4-(2-([(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

25 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.84 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.24 (6H, s), 2.74 (1H, m), 3.1

9 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.61 (1H, m), 3.67 (1H, m), 6.66 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.95-7.05 (3H, m), 7.11 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.66 (1H, dd, J=2.4, 12.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.93 (1H, brs), 9.47 (1H, brs).

(実施例248) N-(4-フルオロフェニル)-N'-[3-フルオロ-4-(2-{[(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

10 (実施例249) 2-{[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ}ピリジン

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.86 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.73 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.75 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.01 (1H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.29-7.45 (5H, m), 7.64 (1H, dd, J=2.4, 12.0 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.93 (1H, brs), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.59 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 521 [M+H]⁺.

(実施例250) 2-{[(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ}ピリジン

25 (実施例251) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-{[(2S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.60-1.70 (1H, m), 1.90-2.10 (3H, m), 3.40-3.80 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.15 (1H, m), 6.52 (1H, m), 7.10-7.50 (8H, m), 7.89 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.45 (1H, brs), 12.45 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 524 [M+H]⁺.

(製造例251-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-([(2S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.69 (1H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.06 (1H, m), 3.40-3.80 (4H, m), 4.14 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.30 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08-8.16 (3H, m).

(製造例251-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-([(2S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.66 (1H, m), 1.90-2.20 (3H, m), 3.40-3.80 (6H, m), 4.15 (1H, m), 6.45 (1H, m), 6.47-6.53 (2H, m), 6.95 (1H, m), 7.63 (1H, brs), 8.01 (1H, d, J=5.6 Hz).

(実施例252) 4-(2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ)-2-([(2R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

(製造例 252-1) 4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) -2- {[
(2R) -2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリ
ジン

ESI-MS (m/z): 399 $[M+Na]^+$.

5 (製造例 252-2) 4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[
(2R) -2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリ
ジン

(実施例 253) N- (4- {2- [(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カ
10 ルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} -2-フルオロフェニル) -N⁻
- (4-フルオロフェニル) マロナミド

¹H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.18 (6H, s
, 3.13 (1H, m), 3.55 (2H, s), 3.90 (2H, m), 4.04
(2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.81 (1H
, s), 6.91 (2H, d, $J=9.6$ Hz), 7.04 (2H, m), 7.53
15 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=$
5.6 Hz), 8.27 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.78 (1H, s
) .

ESI-MS (m/z): 525 $[M+H]^+$, 547 $[M+Na]^+$.

(実施例 254) 4- {[(3S) -3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]
20 カルボニルアミノ} -6- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオロフェ
ニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン

¹H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.92 (1H,
m), 2.21 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.78 (1H, m), 3.2
6 (1H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.64-3.84 (2H, m
25), 3.72 (2H, s), 7.10-7.40 (7H, m), 7.70 (1H, d
, $J=0.8$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=2.4, 11.2$ Hz), 8.3

4 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.44 (1H, br s), 12.39 (1H, br s).

ESI-MS (m/z) (neg.): 554 $[M-H]^-$.

5 (製造例254-1) 4-[[(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ]-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.92 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.80 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.60-3.85 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.42 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.08-8.15 (2H, m), 8.33 (1H, d, $J=1.2$ Hz).

(製造例254-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-[[(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリミジン

15 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.89 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.77 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 6.30-6.55 (2H, m), 6.97 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.61 (1H, s), 8.37 (1H, s).

20 (実施例255) 3-(4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]-1-メチルウレア

25 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.76-1.84 (4H, m), 2.37 (1H, dd, $J=4.0, 12.0$ Hz), 2.46-2.56 (2H, m), 2.64-2.74 (3H, m), 3.00 (3H, s), 3.32-3.44 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.93 (1H, m),

6. 49 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7. 16 (1H, m), 7. 30–7. 46 (7H, m), 7. 57 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7. 88 (1H, dd, $J=2.4, 12.0$ Hz), 8. 08 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 12. 42 (1H, s).

5 ESI-MS (m/z): 581 $[M+H]^+$.

(製造例 255-1) N-ベンジル-N-メチル-N-(2S)-オキシラニルメチルアミン

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (60%、88mg) をテトラヒドロフラン (5ml) に室温にて懸濁させ、攪拌下にN-メチルベンジルアミン (0.284ml) を滴下した。1時間後、(2R)-グリシジル トシレート (457mg) を加え、室温で一晩、50℃で7.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (225mg, 64%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2. 33 (3H, s), 2. 36 (1H, m), 2. 49 (1H, m), 2. 72–2. 79 (2H, m), 3. 12 (1H, m), 3. 52 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 3. 67 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 7. 20–7. 40 (5H, m).

20 (製造例 255-2) (2R)-1-(ベンジルメチルアミノ)-3-(ピロリジン-1-イル)-2-プロパノール

窒素雰囲気下、N-ベンジル-N-メチル-N-(2S)-オキシラニルメチルアミン (318mg) をテトラヒドロフラン (3.5ml) に室温にて溶解させた後、攪拌下にピロリジン (1.5ml) を滴下した。室温で一晩、70℃で一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製することにより

より、表記化合物 (420mg、95%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.74–1.80 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.37–2.65 (8H, m), 3.52 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 3.63 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 3.87 (1H, m), 7.20–7.40 (5H, m).

(製造例255-3) (2S)-1-(メチルアミノ)-3-(ピロリジン-1-イル)-2-プロパノール

(2R)-1-(ベンジルメチルアミノ)-3-(ピロリジン-1-イル)-2-プロパノール (420mg) をメタノール (10ml) に溶解させた。10%水酸化パラジウム炭素 (460mg) を加え、水素雰囲気下で4.5時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (232mg、87%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.75–1.85 (4H, m), 2.34 (1H, m), 2.40–2.60 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.60–2.75 (4H, m), 3.82 (1H, m).

(製造例255-4) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピロリジン-2-イル]-1-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.70–1.90 (4H, m), 2.37 (1H, dd, $J=4.0, 12.0\text{Hz}$), 2.40–2.60 (2H, m), 2.60–2.80 (3H, m), 3.01 (3H, s), 3.30–3.50 (2H, m), 3.72 (2H, br s), 3.93 (1H, m), 6.40–6.60 (3H, m), 6.95 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

(実施例256) 3-(4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチ

ル) チオウレイド] フェノキシ) ピリジン-2-イル) -1- [(2S) -2-ヒ
ドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル) プロピル] -1-メチルウレア

(製造例256-1) N-ベンジル-N-メチル-N-(2R)-オキシラニル
メチルアミン

- 5 窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (60%、220mg)、N-メチルベンジルア
ミン (0.710ml)、(2S)-グリシジル トシレート (1.14g) から、
表記化合物 (534mg、60%) を無色油状物として得た。

(製造例256-2) (2S)-1-(ベンジルメチルアミノ)-3-(ピロリ
ジン-1-イル)-2-プロパノール

- 10 窒素雰囲気下、N-ベンジル-N-メチル-N-(2R)-オキシラニルメチルア
ミン (533mg) から、表記化合物 (718mg、96%) を無色油状物として
得た。

(製造例256-3) (2R)-1-(メチルアミノ)-3-(ピロリジン-1
-イル)-2-プロパノール

- 15 (2S)-1-(ベンジルメチルアミノ)-3-(ピロリジン-1-イル)-2-
プロパノール (718mg) から、表記化合物 (418mg、91%) を無色油状
物として得た。

ESI-MS (m/z): 159 $[M+H]^+$.

- 20 (製造例256-4) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリ
ジン-2-イル] -1- [(2S) -2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イ
ル) プロピル] -1-メチルウレア

ESI-MS (m/z): 404 $[M+H]^+$.

- 25 (実施例257) N-(3-フルオロ-4-(2-[3-メチル-3-(1-メ
チルピペリジン-4-イル) ウレイド] ピリジン-4-イルオキシ) フェニル)-
N'-フェニルマロナミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50-1.80

(4H, m), 2.01 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.51 (2H, s), 4.10 (1H, m), 6.60 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 7.08–7.20 (2H, m), 7.20–7.30 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.56 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J=2.4, 12.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.75 (1H, brs), 9.48 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 535 $[M+H]^+$.

(実施例258) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-{[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.55 (2H, m), 1.85–1.95 (2H, m), 2.38 (1H, m), 2.50–2.60 (4H, m), 2.85–2.95 (2H, m), 3.70–3.73 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.05–4.15 (2H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.16 (1H, m), 7.30–7.45 (7H, m), 7.61 (1H, s), 7.89 (1H, dd, $J=2.4, 11.2$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.71 (1H, brs), 12.46 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.): 591 $[M-H]^-$.

(製造例258-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-{[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.43–1.60 (2H, m), 1.85–1.95 (2H, m), 2.39 (1H, m), 2.50–2.60 (4H, m), 2.85–2.97 (2H, m), 3.65–3.80

(4H, m), 4.00–4.15 (2H, m), 6.64 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.20–7.36 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.06–8.18 (3H, m).

5 (製造例258-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.45–1.60 (2H, m), 1.80–1.95 (2H, m), 2.39 (1H, m), 2.50–2.60 (4H, m), 2.85–2.95 (2H, m), 3.65–3.80
10 (6H, m), 4.05–4.15 (2H, m), 6.46 (1H, m), 6.48–6.56 (2H, m), 6.96 (1H, m), 7.21 (1H, brs), 7.58 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

15 (実施例259) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ}-2-[[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.30–1.45 (2H, m), 1.65–1.80 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.40–2.50 (4H, m), 2.70–2.80 (2H, m), 3.50–3.60 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.05–4.15 (2H, m), 6.5
20 8 (1H, m), 7.20–7.50 (8H, m), 7.76 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 9.21 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.05 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 577 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 (実施例260) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(2-フルオロ-4-{2-[(3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.83 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.35 (1H, m), 3.55 (2H, s), 3.96 (2H, m), 4.10 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.4, 5.8$ Hz), 6.81 (1H, s), 6.91 (2H, m), 7.04 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.26 (1H, m), 8.72 (1H, brs), 8.81 (1H, brs).

ESI-MS: 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 573 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例261) 3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.83 (4H, m), 2.51 (4H, m), 3.36 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.96 (2H, m), 4.08 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.0, 6.0$ Hz), 6.83 (1H, s), 7.17 (1H, m), 7.30-7.46 (5H, m), 7.66 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J=2.8, 11.8$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.59 (1H, s), 12.44 (1H, s).

ESI-MS: 549 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例261-1) 3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD) δ (ppm): 1.84 (4H, m), 2.56 (4H, m), 3.36 (1H, m), 3.93 (2H, m), 4.13 (2H, m), 6.71 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J=8.0, 8.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.

1.5-8.19 (2H, m), 8.25 (1H, dd, $J=2.8, 10.2$ Hz).

(製造例261-2) 3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.83 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.36 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.96 (2H, m), 4.07 (2H, m), 6.44 (1H, m), 6.49 (1H, dd, $J=2.8, 11.6$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 6.75 (1H, brs), 6.95 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=6.0$ Hz).

(実施例262) N-(2-フルオロ-4-{2-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.60 (2H, s), 3.91-3.94 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.60 (1H, m), 5.09 (1H, m), 6.52 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.89 (2H, m), 7.01 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.59 (2H, dd, $J=4.0, 7.6$ Hz), 7.67 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.23 (1H, m), 9.91 (1H, s), 9.97 (1H, s).
ESI-MS (m/z): 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 520 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例263) 3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(2-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40-1.88 (4H, m), 2.08 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2

. 92 (2H, m), 3. 77 (2H, s), 4. 17 (1H, m), 6. 54 (1H, m), 7. 10–7. 26 (4H, m), 7. 27–7. 47 (3H, m), 7. 69 (1H, m), 7. 90 (1H, m), 8. 06 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8. 65 (1H, brs), 12. 37 (1H, brs).

5 ESI-MS (m/z): 569 $[M+H]^+$.

(実施例264) 3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-メトキシフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 57–1. 70 (2H, m), 1. 76 (2H, m), 2. 08 (2H, m), 2. 29 (3H, s), 2. 88 (3H, s), 2. 92 (2H, m), 3. 69 (2H, s), 3. 84 (3H, s), 4. 17 (1H, m), 6. 54 (1H, dd, $J=2.8, 5.6$ Hz), 6. 96 (2H, dd, $J=2.8, 8.8$ Hz), 7. 10–7. 31 (4H, m), 7. 35 (1H, m), 7. 69 (1H, brs), 7. 89 (1H, dd, $J=2.8, 11.6$ Hz), 8. 06 (1H, m), 8. 44 (1H, brs), 12. 46 (1H, brs).

15 ESI-MS (m/z): 581 $[M+H]^+$.

(実施例265) 3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(2-メトキシフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 66 (2H, m), 1. 77 (2H, m), 2. 08 (2H, m), 2. 29 (3H, s), 2. 88 (3H, s), 2. 92 (2H, m), 3. 72 (2H, s), 4. 01 (3H, s), 4. 17 (1H, m), 6. 53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7. 01 (3H, m), 7. 13–7. 20 (2H, m), 7. 31–7. 40 (2H, m), 7. 69 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7. 89 (1H, dd, $J=2.$

4, 12.0 Hz), 8.05 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 12.36 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 581 $[M+H]^+$.

5 (実施例 266) 3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(3-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.55 (1H, m), 7.00-7.13 (3H, m), 7.30 (2H, m), 7.32-7.46 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.60 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 569 $[M+H]^+$.

15 (実施例 267) 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ)-6-[[(3S)-3-(ピロリジン-1-イル) ピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ] ピリミジン

20 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.78-1.90 (4H, m), 1.99 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.50-2.63 (4H, m), 2.83 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.62-3.78 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.10-7.40 (7H, m), 7.70 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.47 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

25 (製造例 267-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-[[(3S)-3-(ピロリジン-1-イル) ピロリジン-1-イル] カルボニルアミ

ノ} ピリミジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.80–1.85 (4H, m), 2.01 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.50–2.65 (4H, m), 2.85 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.71 (1H, m), 6.92 (1H, m), 7.42 (1H, dd, $J=7.6, 8.8\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.08–8.15 (2H, m), 8.33 (1H, s).

(製造例267-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-[(3S)-3-(ピロリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミ

ノ} ピリミジン

ESI-MS (m/z): 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例268) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア

(製造例268-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア

(製造例268-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア

(実施例269) 3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(3-メトキシフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.72 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.00–2.16 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.82–3.00 (5H, m), 3.72 (2H, s), 3.85 (3

H, s), 4. 17 (1H, m), 6. 55 (1H, m), 6. 75–7. 88 (3H, m), 7. 05–7. 42 (4H, m), 7. 69 (1H, m), 7. 90 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8. 07 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8. 55 (1H, m), 12. 44 (1H, br s).

5 ESI-MS (m/z): 581 $[M+H]^+$.

(実施例270) 3-(4-{2-フルオロ-4-[3-(2-オートルイルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta$ (ppm): 1. 50–1. 72 (2H, m), 1. 77 (2H, m), 2. 08 (2H, m), 2. 29 (3H, s), 2. 36 (3H, s), 2. 80–2. 98 (5H, m), 3. 77 (2H, s), 4. 17 (1H, m), 6. 54 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 7. 02–7. 40 (7H, m), 7. 69 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7. 80 (1H, dd, $J=2.4, 12.0$ Hz), 8. 06 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8. 39 (1H, m), 12. 47 (1H, br s).

15 ESI-MS (m/z): 565 $[M+H]^+$.

(実施例271) 3-(4-{2-フルオロ-4-[3-(2-メートルイルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta$ (ppm): 1. 50–1. 90 (4H, m), 2. 08 (2H, m), 2. 29 (3H, s), 2. 39 (3H, s), 2. 80–3. 10 (5H, m), 3. 70 (2H, s), 4. 17 (1H, m), 6. 55 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7. 00–7. 50 (7H, m), 7. 69 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7. 89 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8. 06 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8. 59 (1H, br s), 12. 47 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 565 $[M+H]^+$.

(実施例 272) 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) -6-{[(2R)-2-(ピロリジン-1-イルメチル) ピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

5 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.63 (1H, m), 1.75-2.18 (7H, m), 2.49 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.70-2.95 (3H, m), 3.37 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.79 (1H, m), 3.93 (1H, m), 7.00-7.40 (7H, m), 7.58 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.44 (1H, brs), 12.35 (1H, brs).

(製造例 272-1) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -6-{[(2R)-2-(ピロリジン-1-イルメチル) ピロリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

15 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.63 (1H, m), 1.77-2.16 (7H, m), 2.49 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.70-2.95 (3H, m), 3.37 (1H, m), 3.70 (2H, brs), 3.78 (1H, m), 3.93 (1H, m), 6.42 (1H, m), 6.45 (1H, dd, $J=2.8, 11.6\text{ Hz}$), 6.97 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 12.87 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 401 $[M+H]^+$.

(実施例 273) 3-メチルイミダゾリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

25 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.44 (3H,

s), 2.90–3.02 (2H, m), 3.52–3.61 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.14 (2H, s), 7.00–7.40 (7H, m), 7.61 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.2$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.57 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 550 $[M+Na]^+$.

(製造例 273-1) 1-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(2-メチルアミノエチル)ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 2.83 (2H, m), 3.50 (2H, m), 6.63 (1H, brs), 7.41 (1H, m), 8.09–8.15 (2H, m), 8.37 (1H, s), 8.85 (1H, br).

(製造例 273-2) 1-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(2-メチルアミノエチル)ウレア

ESI-MS (m/z): 321 $[M+H]^+$.

(製造例 273-3) 3-メチルイミダゾリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

1-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(2-メチルアミノエチル)ウレア (56.8 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解させた後、パラホルムアルデヒド (59 mg) を加えて、80°C で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 2N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を分離した後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル～酢酸エチル: メタノール=95:5) により精製することにより表記化合物 (22.4 mg, 38

%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.44 (3H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 2.98 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.73 (2H, brs), 4.13 (2H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.46 (1H, m),
 5 6.51 (1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 6.96 (1H, m), 7.05 (1H, brs), 7.61 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$).

(実施例274) 3-(4-{2-フルオロ-4-[3-(2-*p*-トルイルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.65 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 7
 15 .15-7.30 (6H, m), 7.34 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.89 (1H, dd, $J=2.8, 11.6\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.44 (1H, brs), 12.45 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 (実施例275) 1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-4-イル]-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.41 (6H, s), 2.58-2.64 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.32-3.4
 25 0 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.10-7.40 (7H, m), 7.48 (1H, s), 7.84 (1H, dd, $J=2.4, 11.2\text{Hz}$), 8.33 (

1H, s), 8.44 (1H, brs), 12.36 (1H, brs).

(製造例275-1) 1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.42 (6H, s), 2.60-2.63 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.36-3.39 (2H, m), 7.40 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=0.8Hz), 8.07-8.13 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=0.8Hz).

(製造例275-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1-メチルウレア

ESI-MS (m/z): 371 [M+Na]⁺.

(実施例276) 1-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ウレア

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 2.36 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.71 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.00-7.38 (7H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J=2.8, 11.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.50-8.80 (2H, m), 12.40 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 556 [M+H]⁺.

(製造例276-1) 1-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ウレア

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.20-2.46 (5H, m), 2.50-3.60 (6H, m), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.10-7.40 (2H, m), 7.81 (1H, m), 8.10 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.21 (1H, d,

$J = 5.6 \text{ Hz}$), 8.71 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 413 $[M+Na]^+$.

(製造例 276-2) 1-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ウレア

5 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 2.36 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.75 (2H, m), 5.44 (1H, m), 6.38-6.47 (1H, m), 6.48-6.60 (2H, m), 6.91-6.99 (1H, m), 7.70 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J = 12.0 \text{ Hz}$), 8.60 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 383 $[M+Na]^+$.

(実施例 277) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェノキシ)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル]ウレア

15 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.35 (3H, s), 2.75 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.39 (2H, m), 3.63 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.12 (2H, s), 7.21 (1H, m), 7.28 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.84 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.54 (1H, br s), 12.38 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 556 $[M+H]^+$.

(製造例 277-1) 1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-カルボキシリックアシド メチルアミド

25 1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-カルボキシリック アシド (654 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液に、トリエチルアミン (1.0 ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニ

ウム ヘキサフルオロホスフェート (1.63 g)、塩酸メチルアミン (248 mg) を加え、室温で61.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、黄色結晶として表題化合物 (509 mg、74.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.85 (3H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.11 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.45 (2H, m), 4.51 (1H, s), 6.10 (1H, br), 7.21 (2H, m), 7.29 (4H, m), 7.39 (4H, d, $J=7.6\text{ Hz}$).

ESI-MS (m/z): 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 303 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(製造例277-2) tert-ブチル 3-メチルカルバモイルアゼチジン-1-カルボキシレート

1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-カルボキシリック アシド メチルアミドの粗体 (2.72 g) のメタノール (200 ml) 溶液に塩酸 (3.0 ml)、20%水酸化パラジウム炭素 (1.0 g) を加え、水素雰囲気下 (0.40 MPa) 5時間攪拌した。触媒をろ別、メタノールで洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加え、しばらく放置した後、上清をピペットで取り除いた。この残りをさらに溶媒留去し、アゼチジン-3-カルボキシリック アシド メチルアミド塩酸塩の粗体を得た (ESI-MS (m/z): 115 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。この粗体に水 (20 ml) を加えて氷冷攪拌し、ここにテトラヒドロフラン (10 ml)、ジ-tert-ブチル ジカルボネート (2.34 g)、炭酸水素ナトリウム (2.25 g) を加え、室温でこれを12.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml)、飽和食塩水 (50 ml) に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 1:2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10:1

～5 : 1) で精製し、無色結晶として表題化合物 (696 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.43 (9H, s), 2.85 (3H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.15 (1H, m), 4.01–4.14 (4H, m), 5.53 (1H, br).

5 ESI-MS (m/z): 237 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(製造例 277-3) N-メチル-N-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル]アミン 二塩酸塩

tert-ブチル 3-メチルカルバモイルアゼチジン-1-カルボキシレート (696 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を氷浴上で攪拌し、ここに水素化リチウムアルミニウム (296 mg) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを氷浴上で5分間攪拌し、次いで室温で5分間攪拌した。さらに、反応液を窒素雰囲気下65℃で1時間攪拌した後、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、ここにテトラヒドロフラン (10 ml) を加えた。これを氷浴上で攪拌し、ここに水素化リチウムアルミニウム (296 mg) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを5分間氷浴上で攪拌し、次いで5分間室温で攪拌した後、7時間加熱還流した。反応液を氷浴上で攪拌し、ここに水 (0.60 ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (0.60 ml)、水 (1.8 ml) を順次加えた。反応液を氷浴上で1時間攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液に4N塩酸-酢酸エチル (1.6 ml) を加え、溶媒を減圧留去した。得られた結晶を乾燥し、無色結晶として表題化合物 (552 mg、90.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD) δ (ppm): 2.71 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.38 (2H, m), 4.11 (2H, m), 4.30 (2H, m).

ESI-MS (m/z): 115 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 (製造例 277-4) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル]アミン 二塩酸塩

チル] ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.34 (3H, s), 2.72 (1H, m), 3.05 (5H, m), 3.35 (2H, m), 3.65 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.08–8.14 (3H, m), 8.33 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 278) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.50 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.71 (3H, m), 3.93 (1H, m), 4.13 (1H, m), 7.10 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.26–7.36 (3H, m), 7.54 (1H, m), 7.52–7.87 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 12.38 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例 278-1) tert-ブチル 3-メチルアミノアゼチジン-1-カルボキシレート

1-Boc-アゼチジン-3-オン (240 mg) のメタノール (20 ml) 溶液に、塩酸メチルアミン (1.42 g)、10%パラジウム炭素 (1.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で60時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液に再度10%パラジウム炭素 (1.0 g) を加え、室温で水素雰囲気下 (0.40 MPa) 9時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチル、炭酸カリウムを加え、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物の粗生成物 (216 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.44 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.50 (1H, m), 3.64 (2H, m), 4.07 (2H, m).

(製造例278-2) メチルー(1-メチルアゼチジン-3-イル)アミン 二

5 塩酸塩

tert-ブチル 3-メチルアミノアゼチジン-1-カルボキシレート粗生成物 (627mg) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を氷浴上で攪拌し、ここに水素化リチウムアルミニウム (256mg) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを5分間氷浴上で攪拌し、次いで5分間室温で攪拌した後、80℃で5時間攪拌した。反応液を氷浴上で攪拌し、ここに水 (0.256ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (0.256ml)、水 (0.768ml) を加えた。これを氷浴上で2時間攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液に4N塩酸-酢酸エチル (1.6ml) を加えた。溶媒を留去し、淡黄色油状物として表題化合物の粗生成物 (395mg) を得た。

15 ESI-MS (m/z): 101 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例278-3) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルー1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ウレ
ア

20 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 2.84 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.73 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.14 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.08-8.14 (3H, m), 8.41 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 399 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

25 (実施例279) 4-[[(2R)-2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ]-6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.55-1.65 (1H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.09 (1H, m), 2.30-2.50 (7H, m), 2.63 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.79 (1H, m), 3.93 (1H, m), 7.00-7.40 (6H, m), 7.56 (1H, s), 7.84 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.70 (1H, brs), 12.38 (1H, brs), 13.12 (1H, brs).

(製造例279-1) 4- {[(2R)-2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.64 (1H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.14 (1H, m), 2.40-2.48 (7H, m), 2.65 (1H, dd, J=10.0, 13.2Hz), 3.39 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.96 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=0.8Hz), 8.07-8.13 (2H, m), 8.32 (1H, d, J=0.8Hz), 13.32 (1H, brs).

(製造例279-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6- {[(2R)-2-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリミジン

ESI-MS (m/z): 375 [M+H]⁺.

(実施例280) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチルウレア

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.68 (1H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 1.97 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.77 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.1

6-3. 28 (2H, m), 3. 50 (1H, m), 3. 71 (2H, s), 7. 10-7. 40 (7H, m), 7. 49 (1H, dd, J=2. 4, 11. 2 Hz), 8. 33 (1H, s), 8. 42 (1H, brs), 12. 36 (1H, brs)

5 (製造例 280-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(2R)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メチル]ウレア

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1. 64-2. 08 (4H, m), 2. 38-2. 46 (2H, m), 2. 50 (3H, s), 2. 80 (1H, m), 3. 03 (3H, s), 3. 25 (1H, m), 3. 53 (1H, m), 7. 40 (1H, m), 7. 59 (1H, s), 8. 06-8. 14 (2H, m), 8. 32 (1H, s).

15 (製造例 280-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(2R)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メチル]ウレア

ESI-MS (m/z): 397 [M+Na]⁺.

(実施例 281) 3-[6-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]ウレア

20 ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1. 99 (1H, m), 2. 13 (1H, m), 2. 32-2. 45 (2H, m), 2. 45 (3H, s), 3. 05 (1H, m), 3. 07 (3H, s), 3. 25 (1H, m), 3. 72 (2H, s), 4. 10 (1H, m), 6. 97-7. 04 (2H, m), 7. 09-7. 14 (2H, m), 7. 20-7. 35 (3H, m), 7. 67 (1H, s),
25 8. 34-8. 39 (2H, m), 8. 50 (1H, brs), 12. 30 (1H, brs).

(製造例 281-1) ベンジル N-[2-フルオロ-4-(6-{3-メチル-3-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル] ウレイド} ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル] カルバメート

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.99 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.24 (1H, m), 4.13 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.86 (1H, m), 6.90-6.95 (2H, m), 7.20-7.45 (6H, m), 7.62 (1H, d, J=0.8 Hz); 8.14 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=0.8 Hz).

10 (実施例 282) 4-[(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-6-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.91 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.78 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.36-8.42 (2H, m), 8.50 (1H, br s), 12.32 (1H, br s).

20 (製造例 282-1) ベンジル N-(4-{6-[(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルカルボニル] アミノ} ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル) カルバメート

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.90 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.78 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.60-3.90 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.88 (1H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.13 (1H, br s), 7.33-7.45 (5H, m), 7.60 (1H, d, J=

0.8 Hz), 8.17 (1H, m), 8.37 (1H, d, J=0.8 Hz).

(実施例283) 3-(6-{2-フルオロ-4-[3-(2-オートルイルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリミジン-4-イル)-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

5 $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.20-3.00 \text{ (17H, m), } 3.76 \text{ (2H, m), } 4.19 \text{ (1H, m), } 7.18-7.50 \text{ (7H, m), } 7.68 \text{ (1H, m), } 7.87 \text{ (1H, dd, } J=2.4, 11.6 \text{ Hz), } 8.34 \text{ (2H, m), } 12.45 \text{ (1H, m).}$

ESI-MS (m/z): 566 [M+H]⁺.

10 (実施例284) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド]フェノキシ}ピリミジン-4-イル)-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)ウレア

15 $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.20-1.80 \text{ (5H, m), } 1.99 \text{ (2H, m), } 2.20-2.36 \text{ (3H, m), } 2.84-3.00 \text{ (2H, m), } 3.02-3.14 \text{ (3H, m), } 3.22-3.34 \text{ (2H, m), } 3.68-3.80 \text{ (2H, m), } 7.03-7.54 \text{ (7H, m), } 7.68-7.80 \text{ (1H, m), } 7.82-7.96 \text{ (1H, m), } 8.30-8.43 \text{ (1H, m), } 8.46-8.66 \text{ (1H, m), } 12.34-12.56 \text{ (1H, m).}$

20 ESI-MS (m/z): 584 [M+H]⁺.

(製造例284-1) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)ウレア

ESI-MS (m/z): 389 [M+H]⁺.

25 (実施例285) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド]

フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.70 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.88-2.96 (3H, m), 3.05 (2H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 4.19 (1H, m), 7.02-7.16 (2H, m), 7.17-7.50 (5H, m), 7.60-7.75 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J=2.8, 11.6\text{ Hz}$), 8.29-8.40 (1H, m), 8.48 (1H, m), 12.30-12.50 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 (製造例 285-1) N-(1-エチルピペリジン-4-イル) -N-メチルアミン

40%メチルアミン-メタノール溶液 (1.26 g) にアセトニトリル (150 ml)、1-エチル-4-ピペリドン (2.0 ml)、酢酸 (0.932 ml) を加えた後、ソジウムトリアセトキシボロハイドライド (6.59 g) を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えた後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール (20 ml) を加えて懸濁させた後、固体をろ別し、メタノール (20 ml) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた残渣にテトラヒドロフラン (50 ml) を加え懸濁させた。固体をろ別し、テトラヒドロフラン (100 ml) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の表記化合物 (3.33 g) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 143 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例 285-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-(1-エチルピペリジン-4-イル) -1-メチルウレア

25 ESI-MS (m/z): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 286) 1-シクロプロピル-3-[6-(2-フルオロ-4-{3-

[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (1H, m), 0.98 (2H, m), 1.08 (2H, m), 1.02-1.90 (2H, m), 2.12 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.99 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.10 (1H, m), 7.00-7.42 (6H, m), 7.71 (1H, s), 7.86 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.36 (1H, m), 8.51 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 596 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例286-1) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-シクロプロピル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

ESI-MS (m/z): 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例287) 1-エチル-3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.28 (3H, m), 1.60-1.88 (4H, m), 1.98-2.20 (2H, m), 2.24-2.48 (3H, m), 2.95 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.64-3.76 (2H, m), 4.16 (1H, m), 7.00-7.16 (2H, m), 7.16-7.46 (5H, m), 7.70 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$), 8.34 (1H, m), 8.46 (1H, m), 12.37 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 606 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例288) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-

メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.64 (2H, m), 1.80 (2H, ddd, $J=4.4, 12.0, 12.8\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 3.51 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.06 (2H, dd, $J=4.4, 11.6\text{Hz}$), 4.47 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.18-7.40 (5H, m), 7.68 (1H, s), 7.87 (1H, dd, $J=2.8, 11.6\text{Hz}$), 8.35 (1H, m), 8.47 (1H, br s), 12.38 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 579 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

10 (製造例288-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.61 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.52 (2H, m), 4.07 (2H, dd, $J=4.8, 12.0\text{Hz}$), 4.47 (1H, m), 7.20-7.52 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.12 (2H, m), 8.34 (1H, s).

(実施例289) 3-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

20 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.66 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.93 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.18 (1H, m), 6.58 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 6.92 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.09-7.14 (2H, m), 7.24-7.32 (3H, m), 7.74 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.32 (1H, m), 8.80 (1H, br s), 12.31 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 569 $[M+H]^+$.

(実施例290) 3-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

5 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.83 (4H, m), 2.15 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.99 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.20 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J=2.2, 5.8\text{Hz}$), 6.87-6.92 (2H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.22-7.28 (3H, m), 7.69 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.15 (2H, m), 10.66 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 553 $[M+H]^+$, 575 $[M+Na]^+$.

15 (実施例291) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.83 (2H, m), 2.37-2.63 (8H, m), 2.93 (3H, s), 3.42 (3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.72 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.89 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.29 (3H, m), 7.65 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.27 (1H, m), 8.71 (1H, brs), 12.27 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 557 $[M+H]^+$.

25 (製造例291-1) ベンジル (4-{2-[3-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-メチルウレイド] ピリジン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル) カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.74 (2H, m)

), 2. 28 (6H, s), 2. 35 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2. 88 (3H, s), 3. 40 (3H, t, $J=6.0$ Hz), 5. 23 (2H, s), 6. 43 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 6. 83–6. 89 (3H, m), 7. 35–7. 42 (5H, m), 7. 61 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8. 05 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8. 10 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 496 $[M+H]^+$, 518 $[M+Na]^+$.

(実施例292) 1-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1. 38 (2H, m), 1. 78 (2H, m), 2. 02 (2H, m), 2. 15 (3H, s), 2. 58 (2H, m), 3. 47 (1H, m), 3. 75 (2H, s), 6. 55 (1H, dd, $J=2.4, 5.8$ Hz), 7. 00 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7. 03 (1H, m), 7. 17 (2H, m), 7. 29 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 7. 35–7. 38 (2H, m), 7. 86 (1H, br s), 8. 08 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8. 17 (1H, m), 9. 02 (1H, s), 10. 73 (1H, br s), 11. 16 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 539 $[M+H]^+$.

(実施例293) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) δ (ppm): 1. 77 (2H, m), 2. 32 (6H, br s), 2. 37 (2H, m), 2. 89 (3H, s), 3. 40 (2H, m), 3. 73 (2H, s), 6. 46 (1H, dd, $J=2.4, 5.8$ Hz), 6. 85–6. 90 (2H, m), 7. 10 (2H, m), 7. 27–7. 35 (3H, m), 7. 61 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7. 99 (1H,

m), 8.06 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.12 (1H, m), 10.62 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 541 $[M+H]^+$.

5 (実施例294) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-イソプロピル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.60-5.50 (21H, m), 6.90-7.75 (8H, m), 7.85 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.49 (1H, m), 12.38 (1H, m).

10 ESI-MS (m/z): 598 $[M+H]^+$.

(実施例295) N-{3-フルオロ-4-[2-(3-メチル-3-フェニルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

15 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.27 (3H, s), 3.51 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.96-7.08 (3H, m), 7.14 (1H, m), 7.19-7.33 (3H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 7.43-7.58 (4H, m), 7.66 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J=2.4, 12.0$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.90 (1H, brs), 9.40 (1H, brs).

20 ESI-MS (m/z): 554 $[M+Na]^+$.

(製造例295-1) 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-フェニルウレア

25 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.31 (3H, s), 6.61 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 7.10 (1H, m), 7.25-7.36 (3H, m), 7.40 (1H, m), 7.49 (2H, m), 7

. 82 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.13 (2H, m).

(製造例295-2) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-フェニルウレア

5 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.31 (3H, s), 3.75 (2H, brs), 6.42-6.57 (3H, m), 6.96 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.36 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

10 ESI-MS (m/z): 375 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例296) N-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)アセタミド

15 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.30-1.50 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.22-2.32 (5H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 3.73 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.10-7.30 (6H, m), 7.64 (1H, dd, $J=2.0, 12.0$ Hz), 7.79 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.94 (1H, brs), 8.09 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 10.56 (1H, brs).

20 (製造例296-1) tert-ブチル 4-{[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル]メチル}ピペリジン-1-カルボキシレート

25 2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (400mg) を窒素雰囲気下、ジメチルホルムアミド (4.0ml) に溶解させた。室温にて 2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]アセティッ

ク アシド (487mg)、トリエチルアミン (0.335ml)、BOP試薬 (1.06g) を加えた。60℃にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘプタン=1:2~1:1) により精製することにより表題化合物 (328mg, 43%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.20–1.50 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.55–1.75 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.28–2.30 (2H, m), 2.60–2.80 (2H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 6.71 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 7.32 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.01 (1H, br s), 8.10–8.16 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

(製造例296-2) tert-ブチル 4-([4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル]メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

ESI-MS (m/z): 467 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(製造例296-3) tert-ブチル 4-([4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル]メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

ESI-MS (m/z): 646 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例297) N-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-2-(モルホリン-4-イル)アセタミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.56–2.64 (4H, m), 3.13 (2H, s), 3.72 (2H, s), 3.76–3.8

2 (4H, m), 6. 63 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7. 10-7. 40 (6H, m), 7. 86 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7. 91 (1H, d, $J=2.4, 12.0$ Hz), 8. 17 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8. 48 (1H, brs), 9. 52 (1H, brs), 12. 41 (1H, brs).

5 ESI-MS (m/z): 564 $[M+Na]^+$.

(製造例297-1) N-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-2-(モルホリン-4-イル)アセタミド

1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2. 60-2. 65 (4H, m), 3. 14 (2H, s), 3. 78-3. 82 (4H, m), 6. 72 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7. 32 (1H, m), 7. 92 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8. 10-8. 16 (2H, m), 8. 26 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 9. 61 (1H, brs).

(製造例297-2) N-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-2-(モルホリン-4-イル)アセタミド

15 ESI-MS (m/z): 369 $[M+Na]^+$.

(実施例298) N-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセタミド

20 1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2. 32 (3H, s), 2. 44-2. 70 (8H, m), 3. 12 (2H, s), 3. 72 (2H, s), 6. 62 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7. 10-7. 40 (6H, m), 7. 87 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7. 91 (1H, dd, $J=2.4, 12.0$ Hz), 8. 17 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8. 48 (1H, brs), 9. 57 (1H, brs), 12. 41 (1H, brs).

25 ESI-MS (m/z): 555 $[M+H]^+$.

(製造例298-1) N-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリ

ジン-2-イル] -2-(4-メチルピペラジン-1-イル) アセタミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.33 (3H, s), 2.40-2.80 (8H, m), 3.14 (2H, s), 6.72 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.32 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.19-8.17 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 9.66 (1H, brs).

(製造例298-2) N-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] -2-(4-メチルピペラジン-1-イル) アセタミド

ESI-MS (m/z): 382 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

10 (実施例299) 4-メチルピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 2.44 (4H, m), 3.52 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$), 6.92 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.10 (2H, m), 7.28 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.33 (1H, m), 8.65 (1H, brs), 12.29 (1H, s).

20 ESI-MS: 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 563 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(製造例299-1) ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[(4-メチルピペラジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 2.42 (4H, m), 3.51 (4H, m), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=2.0, 5.8\text{ Hz}$), 6.85-6.95 (3H, m), 7.

3.4–7.44 (6H, m), 7.63 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.13 (1H, brs).

ESI-MS: 480 $[M+H]^+$, 502 $[M+Na]^+$.

5 (実施例300) 3-[4-[2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ]ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-フェニルウレア

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta$ (ppm): 3.31 (3H, s), 3.72 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 7.03 (1H, brs), 7.10–7.33 (7H, m), 7.38 (2H, m),
10 , 7.48 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.57 (1H, brs), 12.41 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 548 $[M+H]^+$.

15 (実施例301) 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta$ (ppm): 1.10–1.90 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.87 (3H, m), 3.16 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.89 (1H, m), 4.46
20 (1H, m), 4.76 (1H, m), 6.57 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.08–7.40 (7H, m), 7.67 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J=2.4, 11.2$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.60 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 619 $[M+Na]^+$.

25 (製造例301-1) 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

ア

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.44-1.82
(4H, m), 2.12 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.89 (3H, s),
3.16 (1H, m), 3.89 (1H, m), 4.44 (1H, m), 4.76
(1H, m), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.16-7.
44 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02-8.26 (
3H, m).

(製造例301-2) 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレ

10

ア

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.30-1.90
(4H, m), 2.11 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.86 (3H, m),
3.16 (1H, m), 3.76 (2H, brs), 3.89 (1H, m), 4.
46 (1H, m), 4.75 (1H, m), 6.50-6.60 (3H, m), 6.
96 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.02 (1H,
d, J=5.6 Hz).

15

ESI-MS (m/z): 424 [M+Na]⁺.

(実施例302) 3-[6-[2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ]ピリミジン-4-イル]-1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルウレア

20

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.31 (3H, s),
3.71 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.99 (2H, m), 7.12
(2H, m), 7.18-7.40 (7H, m), 7.74 (1H, s), 7.85
(1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 8.24 (1H, s), 8.51 (1
H, brs), 12.38 (1H, brs).

25

ESI-MS (m/z): 601 [M+Na]⁺.

(製造例302-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリ
ミジン-4-イル]-1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.33 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.01 (2H, m), 7.19 (1H, brs), 7.
20-7.37 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.
11 (2H, m), 8.23 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 436 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(製造例302-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリ
ミジン-4-イル]-1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.30 (3H, s), 3.73 (2H, brs), 3.85 (3H, s), 6.48 (2H, m), 6.
90-7.02 (3H, m), 7.09 (1H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.66 (1H, m), 8.27 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 406 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例303) 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-[6-(2-フル
オロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェ
ノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.00 (6H, s), 3.29 (3H, s), 3.71 (2H, s), 6.74 (2H, d, $J=8$.
8 Hz), 7.00-7.18 (4H, m), 7.19-7.36 (5H, m), 7.
75 (1H, m), 7.85 (1H, dd, $J=2.4, 11.2$ Hz), 8.2
3 (1H, m), 8.54 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 614 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(製造例303-1) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリ
ミジン-4-イル]-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.01 (6H, s)

), 3. 31 (3H, s), 6. 75 (2H, m), 7. 14 (2H, m), 7. 28 (1H, m), 7. 41 (1H, m), 7. 85 (1H, s), 8. 10 (2H, m), 8. 22 (1H, s).

5 (製造例303-2) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-4-イル]-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): 3. 00 (6H, s), 3. 29 (3H, s), 3. 73 (2H, br s), 6. 45 (1H, m), 6. 50 (1H, dd, } J=2. 8, 12. 0\text{Hz), 6. 74 (2H, m), 6. 97 (1H, m), 7. 13 (2H, m), 7. 19 (1H, br s), 7. 67 (1H, m), 8. 27 (1H, m).}$

ESI-MS (m/z): 419 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

15 (実施例304) 1-(2-シアノエチル)-3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): 2. 67 (2H, t, } J=6. 4\text{Hz), 3. 20 (3H, s), 3. 66 (2H, t, } J=6. 4\text{Hz), 3. 75 (2H, s), 6. 56 (1H, dd, } J=2. 4, 5. 6\text{Hz), 7. 10-7. 58 (8H, m), 7. 65 (1H, m), 7. 91 (1H, dd, } J=2. 4, 12. 0\text{Hz), 8. 08 (1H, d, } J=5. 6\text{Hz), 8. 54 (1H, br s), 12. 46 (1H, m).}$

ESI-MS (m/z): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 (製造例304-1) 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-(2-シアノエチル)-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): 2. 67 (2H, t, } J=6. 4\text{Hz), 3. 22 (3H, s), 3. 66 (2H, t, } J=6. 4\text{Hz), 6. 66 (1H, dd, } J=2. 0, 5. 6\text{Hz), 7. 20-7. 40 (2H}$

, m), 7.72 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.07–8.19 (3H, m)

(製造例304-2) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-(2-シアノエチル)-1-メチルウレア

5 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.67 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.19 (3H, s), 3.66 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.76 (2H, brs), 6.46 (1H, m), 6.52 (2H, m), 6.96 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.60 (1H, brs), 8.03 (1H, d, $J=6.0$ Hz).

10 (実施例305) 4-アセチルピペラジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.13 (3H, s), 3.44–3.65 (6H, m), 3.69 (2H, m), 3.75 (2H, s), 15 6.56 (1H, m), 7.10–7.50 (8H, m), 7.61 (1H, brs), 7.90 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.54 (1H, brs), 12.45 (1H, brs).
ESI-MS (m/z): 573 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(製造例305-1) 4-アセチルピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

20 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.13 (3H, s), 3.43–3.60 (6H, m), 3.68 (2H, m), 3.76 (2H, brs), 6.45 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 6.48–6.54 (2H, m), 6.98 (1H, m), 7.34 (1H, brs), 7.57 (1H, brs), 8.02 (1H, d, $J=6.0$ Hz).

(実施例306) N-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロ

フェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] -2-(
4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) アセタミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.60-1.75 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.11 (2H, s), 3.72 (2H, s), 3.78 (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.10-7.40 (6H, m), 7.86 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.47 (1H, brs), 9.62 (1H, brs), 12.41 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 578 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(製造例306-1) N-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] -2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) アセタミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.65-1.80 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.30-2.45 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.12 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.72 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.32 (1H, m), 7.92 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.09-8.16 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 9.70 (1H, brs).

(製造例306-2) N-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] -2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) アセタミド

ESI-MS (m/z): 383 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例307) N-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] -2-(1-メチルピペリジン-4-イル) アセタミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.28-1.4

0 (2H, m), 1.70–1.80 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.20–2.30 (5H, m), 2.78–2.88 (2H, m), 3.72 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.10–7.40 (6H, m), 7.83 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J=2.4, 12.0$ Hz), 7.94 (1H, br s), 8.11 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.52 (1H, br s), 12.42 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 554 $[M+H]^+$.

(製造例307-1) tert-ブチル 4- {[4- (2-フルオロ-4- {
3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリ
ジン-2-イルカルバモイル] メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10–1.30 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.70–1.80 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.25–2.30 (2H, m), 2.60–2.80 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.00–4.20 (2H, m), 6.61 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.10–7.40 (6H, m), 7.82 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J=2.4, 12.0$ Hz), 8.02 (1H, br s), 8.11 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.49 (1H, br s), 12.42 (1H, br s).

(実施例308) 2- {[4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル
カルボニルアミノ} -4- (2-フルオロ-4- {3- [2- (フェニル) アセ
チル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.50–2.60 (6H, m), 3.50–3.56 (4H, m), 3.62–3.68 (2H, m), 3.75 (2H, s), 6.55 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.16–7.50 (8H, m), 7.63 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.90

(1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.51 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 575 $[M+Na]^+$.

(製造例308-1) 2-([4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イル]カルボニルアミノ)-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン

1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.40-2.70 (6H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.66 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.26-7.35 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.00-8.16 (3H, m).

(製造例308-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-([4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン

ESI-MS (m/z): 398 $[M+Na]^+$.

(実施例309) 2-([4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジーン-1-イル]カルボニルアミノ)-4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(フェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン

1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.26 (6H, s), 2.40-2.56 (8H, m), 3.48-3.56 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.10-7.50 (8H, m), 7.64 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.48 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 580 $[M+H]^+$.

(製造例309-1) 2-([4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジーン-

1-イル]カルボニルアミノ}-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピ
リジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.25 (6H, s), 2.40-2.55 (8H, m), 3.45-3.55 (4H, m), 6.6
4 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.26-7.40 (2H, m), 7
. 71 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.05-8.16 (3H, m).

(製造例309-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[[
4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピ
リジン

ESI-MS (m/z): 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例310) N-[4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロ
フェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-2-(
4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)アセタミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50-1.7
0 (2H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 2.10-2.28 (3H, m
, 2.29 (6H, s), 2.90-2.98 (2H, m), 3.09 (2H, s
, 3.72 (2H, s), 6.62 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7
. 10-7.40 (6H, m), 7.86 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.90
(1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$
20 z), 8.48 (1H, m), 9.60 (1H, br s), 12.40 (1H, br
s).

ESI-MS (m/z): 583 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例310-1) N-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリ
ジン-2-イル]-2-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)アセタミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50-1.9
0 (4H, m), 2.10-2.28 (3H, m), 2.30 (6H, s), 2.9

0-3.00 (2H, m), 3.11 (2H, s), 6.72 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.30 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.10-8.14 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 9.70 (1H, brs).

5 (製造例310-2) N-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-2-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)アセタミド
ESI-MS (m/z): 388 $[M+H]^+$.

(実施例311) 2-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(フェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10-1.20 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.20 (6H, s), 2.80-2.95 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.00-4.10 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.17 (1H, m), 7.20-7.50 (7H, m), 7.64 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J=2.4, 12.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.53 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 565 $[M+H]^+$.

20 (製造例311-1) 2-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10-1.30 (2H, m), 1.60-1.90 (3H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.80-3.00 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 6.64 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.26-7.

4.0 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.00–8.20 (3H, m).

(製造例311-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン

ESI-MS (m/z): 388 $[M+H]^+$.

(実施例312) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.85 (4H, m), 2.00 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.74 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.72 (2H, s), 4.10 (1H, m), 7.06–7.16 (3H, m), 7.17–7.32 (3H, m), 7.35 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.85 (1H, dd, $J=2.4, 11.2$ Hz), 8.33 (1H, s), 8.62 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 592 $[M+Na]^+$.

(製造例312-1) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.43–1.84 (4H, m), 1.97 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.74 (1H, m), 2.81 (1H, dd, $J=3.6, 10.8$ Hz), 2.94 (3H, s), 3.73 (2H, brs), 4.00–4.10 (1H, m), 6.45 (1H, dd, $J=2.8, 8.4$ Hz), 6.50 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.22–7.27 (1H, m), 7.61 (1H, s), 8

. 3.6 (1H, s).

(実施例313) 3-[6-(4-{3-[2-(4-クロロフェニル)アセチル]チオウレイド}-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

5 $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.69 \text{ (2H, m)}$
 , 1.83 (2H, m), 2.14 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.85
 -3.04 (5H, m), 3.71 (2H, s), 4.21 (1H, m), 7.18
 -7.31 (3H, m), 7.36 (2H, m), 7.37-7.44 (2H, m)
 , 7.68 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J=2.8, 11.6\text{ Hz}$), 8
 10 . 34 (1H, m), 8.55 (1H, m), 12.36 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 586 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例314) 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア

15 $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.50-1.68$
 (2H, m), 1.69-1.85 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.62
 (1H, m), 2.90 (3H, m), 3.19 (1H, m), 3.72 (2H, s
), 3.92 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.79 (1H, m), 7.12
 (2H, m), 7.18-7.32 (3H, m), 7.34-7.40 (2H, m)
 20 , 7.70 (1H, m), 7.87 (1H, dd, $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$), 8
 . 35 (1H, s), 8.60 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 620 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例315) 4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-カルボキシリックアシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウ
 25 レイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 2.28 \text{ (6H, s)}$

), 3.13 (2H, s), 3.44–3.60 (4H, m), 3.62–3.70 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.56 (1H, m), 7.00–7.52 (8H, m), 7.62 (1H, s), 7.90 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.06 (1H, m), 8.59 (1H, m), 12.46 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 594 $[M+H]^+$.

(製造例315-1) 4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.28 (6H, s), 3.13 (2H, s), 3.59 (4H, m), 3.68 (4H, m), 6.65 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 7.28–7.35 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.06–8.19 (3H, m).

(実施例316) 3-[6-(4-{3-[2-(3-クロロフェニル)アセチル]チオウレイド}-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.58–1.74 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.86–3.00 (5H, m), 3.88 (2H, s), 4.19 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.30–7.42 (5H, m), 7.49 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.92 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.60 (1H, br s), 12.37 (1H, br s).
ESI-MS (m/z): 608 $[M+Na]^+$.

(実施例317) 3-[6-(4-{3-[2-(2-クロロフェニル)アセチル]チオウレイド}-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メ

チル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 10-2. 25 (6H, m), 2. 34 (3H, brs), 2. 93 (3H, s), 3. 00 (2H, m), 3. 71 (2H, s), 4. 23 (1H, m), 7. 08-7. 49 (7H, m), 7. 69 (1H, m), 7. 86 (1H, dd, $J=2. 4, 11. 2\text{Hz}$), 8. 35 (1H, m), 8. 56 (1H, brs), 12. 36 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 608 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例318) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チ
オウレイド]フェノキシ}-2-({4-[(2-ヒドロキシエチル)-メチル-ア
ミノ]ピペリジン-1-イル}カルボニルアミノ)ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 40-1. 85 (4H, m), 2. 26 (3H, s), 2. 55-2. 70 (3H, m), 2. 85 (2H, m), 3. 56 (2H, m), 3. 75 (2H, s), 4. 10-4. 20 (2H, m), 6. 54 (1H, dd, $J=2. 4, 5. 6\text{Hz}$), 7. 10-7. 50 (8H, m), 7. 63 (1H, d, $J=2. 4\text{Hz}$), 7. 90 (1H, dd, $J=2. 4, 12. 0\text{Hz}$), 8. 05 (1H, d, $J=5. 6\text{Hz}$), 8. 50 (1H, brs), 12. 44 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 581 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例318-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-({
4-[(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ]ピペリジン-1-イル}カル
ボニルアミノ)ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 40-1. 60 (2H, m), 1. 70-1. 90 (2H, m), 2. 27 (3H, s), 2. 60-2. 70 (3H, m), 2. 80-2. 90 (2H, m), 3. 55-3. 59 (2H, m), 4. 00-4. 20 (2H, m), 6. 64 (1H, dd, $J=2.$

4, 5. 6 Hz), 7. 20–7. 40 (2H, m), 7. 71 (1H, d, $J=2$
 . 4 Hz), 8. 05–8. 16 (3H, m).

(製造例 318–2) 4–(4–アミノ–2–フルオロフェノキシ)–2–({
 4–[(2–ヒドロキシエチル)–メチル–アミノ]ピペリジン–1–イル}カル
 5 ボニルアミノ)ピリジン

ESI–MS (m/z): 404 $[M+H]^+$.

(実施例 319) 4–{2–フルオロ–4–[3–(2–フェニルアセチル)チ
 オウレイド]フェノキシ}–2–({4–[(3R)–3–ヒドロキシピロリジン–
 1–イル]ピペリジン–1–イル}カルボニルアミノ)ピリジン

10 ^1H –NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 40–2. 0
 0 (5H, m), 2. 10–2. 40 (3H, m), 2. 60 (1H, m), 2. 7
 6 (1H, m), 2. 90–3. 05 (3H, m), 3. 74 (2H, s), 3. 9
 0–4. 10 (2H, m), 4. 34 (1H, m), 6. 54 (1H, dd, $J=2$
 . 4, 5. 6 Hz), 7. 10–7. 50 (8H, m), 7. 62 (1H, d, $J=$
 15 2. 4 Hz), 7. 89 (1H, dd, $J=2. 4, 12. 0$ Hz), 8. 05 (1
 H, d, $J=5. 6$ Hz), 8. 53 (1H, br s), 12. 44 (1H, br s
).

ESI–MS (m/z): 593 $[M+H]^+$.

(製造例 319–1) 2–({4–[(3R)–3–ヒドロキシピロリジン–1–
 20 イル]ピペリジン–1–イル}カルボニルアミノ)–4–(2–フルオロ–4–ニ
 トロフェノキシ)ピリジン

^1H –NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 35–1. 5
 5 (2H, m), 1. 70–1. 95 (3H, m), 2. 10–2. 40 (3H, m
), 2. 60 (1H, m), 2. 76 (1H, m), 2. 90–3. 10 (3H, m
 25), 3. 99 (1H, m), 4. 20 (1H, m), 4. 36 (1H, m), 6. 64
 (1H, dd, $J=2. 4, 5. 6$ Hz), 7. 20–7. 40 (2H, m), 7.

7.0 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.05–8.15 (3H, m).

(製造例 319-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-([4-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン

5 ESI-MS (m/z): 416 $[M+H]^+$.

(実施例 320) 4-(2-メトキシアセチル)ピペラジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.43 (3H, s), 3.44–3.62 (6H, m), 3.68 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.13 (2H, s), 6.56 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.22–7.52 (7H, m), 7.61 (1H, brs), 7.90 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.55 (1H, brs), 12.46 (1H, brs).

15 ESI-MS (m/z): 603 $[M+Na]^+$.

(製造例 320-1) 4-(2-メトキシアセチル)ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.43 (3H, s), 3.46–3.75 (8H, m), 4.13 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.31 (1H, m), 7.39 (1H, brs), 7.69 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.05–8.24 (3H, m).

(実施例 321) 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-{[4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

25 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.20–1.4

0 (2H, m), 1.65–1.80 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.8
 5–2.90 (2H, m), 3.00–3.10 (2H, m), 3.60–3.70
 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.80–3.95 (2H, m), 4.45
 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.10–7.
 50 (8H, m), 7.62 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.89 (1H, dd
 , $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.50
 (1H, m), 12.43 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 579 $[M+H]^+$.

(製造例321-1) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-([
 4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル
 アミノ)ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.20–1.4
 0 (2H, m), 1.60–1.80 (2H, m), 2.26 (1H, m), 2.8
 0–3.00 (2H, m), 3.00–3.15 (2H, m), 3.60–3.70
 15 (2H, m), 3.80–3.90 (2H, m), 4.46 (1H, m), 6.64
 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.20–7.40 (2H, m), 7.
 69 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.00–8.20 (3H, m).

(製造例321-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-([
 4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル
 アミノ)ピリジン

ESI-MS (m/z): 402 $[M+H]^+$.

(実施例322) 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロ
 フェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル)-1-
 メチル-1-[(3S)-1-メチルピペリジン-3-イル]ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.47–1.80
 (4H, m), 2.01 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.31 (3H, s

), 2.72 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.96 (3H, m), 3.71 (2H, s), 4.09 (1H, m), 7.00–7.42 (7H, m), 7.69 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.33 (1H, m), 8.49 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

5 ESI-MS (m/z): 570 $[M+H]^+$.

(実施例323) 3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta$ (ppm): 3.02 (3H, s), 3.44–3.60 (3H, m), 3.74 (2H, s), 3.85 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.16 (1H, m), 7.27–7.48 (8H, m), 7.57 (1H, brs), 7.89 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.61 (1H, brs).

15 ESI-MS (m/z): 498 $[M+H]^+$.

(製造例323-1) 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチルウレア

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta$ (ppm): 3.03 (3H, s), 3.35 (1H, brs), 3.52 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 3.87 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.31 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.05–8.16 (4H, m).

ESI-MS (m/z): 373 $[M+Na]^+$.

(実施例324) 3-{6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}-1-(2-メトキシエチル)-1-メチルウレア

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.04 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.52 (2H, t, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.62 (2H, t, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.74 (2H, s), 7.18–7.49 (8H, m), 7.53 (1H, s), 7.85 (1H, dd, $J=2.4, 11.6\text{ Hz}$),
 5 8.35 (1H, m), 8.43 (1H, brs), 12.41 (1H, brs).
 ESI-MS (m/z): 535 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例325) 4- {2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チ
オウレイド]フェノキシ}-2- ((4- [(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-
1-イル] ピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ) ピリジン

10 ^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–2.00 (5H, m), 2.10–2.40 (3H, m), 2.60 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.90–3.05 (3H, m), 3.74 (2H, s), 3.90–4.10 (2H, m), 4.34 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.10–7.50 (8H, m), 7.62 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$),
 15 7.89 (1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.53 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

(製造例325-1) 2- ((4- [(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-
イル] ピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ) -4-(2-フルオロ-4-
ニトロフェノキシ) ピリジン

20 ESI-MS (m/z): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例325-2) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2- ((
4- [(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] ピペリジン-1-イル)
カルボニルアミノ) ピリジン

25 ESI-MS (m/z): 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例326) 4- {2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チ

オウレイド} フェノキシ} -2- {[4- (1-メチルピペリジン-4-イル) ピ
ペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.50-2.0
 0 (6H, m), 2.20-2.45 (4H, m), 2.50-2.65 (4H, m)
 5), 2.85-2.95 (2H, m), 3.45-3.55 (4H, m), 3.74
 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.10-7.
 50 (8H, m), 7.63 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.89 (1H, dd
 , J=2.4, 11.6 Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.50
 (1H, m), 12.44 (1H, brs).

10 ESI-MS (m/z): 606 [M+H]⁺.

(製造例326-1) 4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) -2- {[
4- (1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミ
ノ} ピリジン

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.70-2.0
 15 0 (5H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.5
 5-2.60 (4H, m), 2.80-3.00 (3H, m), 3.40-3.60
 (4H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.20-7.
 40 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08-8.16 (
 3H, m).

20 (製造例326-2) 4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[
4- (1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミ
ノ} ピリジン

ESI-MS (m/z): 429 [M+H]⁺.

(実施例327) 2- {[4- (2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-
 25 イル] カルボニルアミノ} -4- (4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) ア
セチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.25 (6H, s), 2.40–2.56 (8H, m), 3.48–3.56 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.10–7.40 (7H, m), 7.60–7.75 (3H, m), 8.04 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.56 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例 327-1) 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-([4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン

ESI-MS (m/z): 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例 327-2) 4-(4-アミノフェノキシ)-2-([4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン

ESI-MS (m/z): 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 328) 4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

ESI-MS (m/z): 625 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例 328-1) 4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.31–1.39 (2H, m), 1.76 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.31 (1H, m), 2.86 (3H, m), 3.14 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.90 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.11 (2H, m), 8.31 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 460 $[M+H]^+$.

(実施例329) 4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]
チオウレイド}フェノキシ)-2-[[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)
ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン

5 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50-2.0
5 (6H, m), 2.20-2.40 (4H, m), 2.50-2.65 (4H, m),
(2H, s), 2.85-3.00 (2H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.71
(2H, s), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.10-7.
40 (7H, m), 7.60-7.75 (3H, m), 8.04 (1H, d, $J=5$
10 .6 Hz), 8.50 (1H, br s), 12.26 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 606 $[M+H]^+$.

(製造例329-1) 2-[[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラ
ジン-1-イル]カルボニルアミノ]-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

15 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.70-2.0
0 (6H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.5
5-2.65 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.40-3.60
(4H, m), 6.64 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.15-7.
40 (3H, m), 7.75 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d,
 $J=5.6\text{ Hz}$), 8.25-8.30 (2H, m).

20 (製造例329-2) 4-(4-アミノフェノキシ)-2-[[4-(1-メチ
ルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン

ESI-MS (m/z): 411 $[M+H]^+$.

(実施例330) 3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオ
ウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}-1-メチル-1-[1-(1-メ
25 チルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.64-1.77

(4H, m), 1.91 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.81 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.93 (3H, m), 3.57 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.14–7.50 (9H, m), 7.67 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 11.46 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 606 $[M+H]^+$, 628 $[M+Na]^+$.

(製造例330-1) tert-ブチル 3-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート

1-Boc-アゼチジン-3-オン (1.00 g)、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン (1.17 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、ここに酢酸 (0.368 ml)、10%パラジウム炭素 (1.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で12時間攪拌した。反応液を水素雰囲気下 (0.4 MPa) 室温で4時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を減圧濃縮した。ここに酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテル-ヘキサンに懸濁させた。これをろ取し、ヘキサンで洗浄した。これを通気乾燥し、無色結晶として表題化合物 (1.21 g) を得た。

ESI-MS (m/z): 356 $[M+H]^+$.

(製造例330-2) メチル-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペリジン-4-イル] アミン 三塩酸塩

tert-ブチル 3-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (675 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (25 ml) に、氷浴上、水素化リチウムアルミニウム (216 mg) を加え、氷浴上で0.5時間攪拌した。反応液を80℃で4時間攪拌した。反応液を氷

浴上で冷却した。ここに攪拌下、水 (0. 216 ml)、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (0. 216 ml)、水 (1. 08 ml) を加え、氷浴上で3時間攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液に4 N塩酸-酢酸エチル溶液 (1. 43 ml) を加えた。これを濃縮し、淡黄色固体として表題化合物の粗生成物 (555 mg) を得た。

5 ESI-MS (m/z): 184 $[M+H]^+$.

(製造例330-3) 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア

ESI-MS (m/z): 459 $[M+H]^+$.

10 (製造例330-4) 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア

ESI-MS (m/z): 429 $[M+H]^+$, 451 $[M+Na]^+$.

15 (実施例331) 3-{4-[4-{3-(4-フルオロフェニル)アセチルチオウレイド}フェノキシ]ピリジン-2-イル}-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 62-1. 78 (4H, m), 1. 92 (2H, m), 2. 44 (3H, s), 2. 81 (2H, m), 2. 89 (3H, s), 3. 00 (3H, m), 3. 65 (2H, m), 3. 71 (2H, s), 4. 18 (1H, m), 6. 55 (1H, dd, $J=2. 4, 5. 8$ Hz), 7. 04-7. 18 (4H, m), 7. 25-7. 31 (3H, m), 7. 66-7. 70 (3H, m), 8. 06 (1H, d, $J=5. 8$ Hz), 8. 64 (1H, brs), 12. 27 (1H, s).

20 ESI-MS (m/z): 606 $[M+H]^+$, 628 $[M+Na]^+$.

25 (製造例331-1) 1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]-3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2

ーイル] ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.64–1.98 (6H, m), 2.34 (3H, s), 2.79–2.93 (8H, m), 3.51 (2H, m), 4.17 (1H, m), 6.65 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.26 (1H, brs), 7.80 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.27 (2H, d, $J=9.0$ Hz).

ESI-MS (m/z): 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例 331-2) 3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル] ウレア

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.64–1.77 (4H, m), 1.92 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.81 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.18 (5H, m), 3.60 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.48 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 6.70 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30 (1H, brs), 7.61 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

ESI-MS (m/z): 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 433 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例 332) (3S)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.43–1.74 (3H, m), 1.80 (1H, m), 1.92–2.08 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.61 (1H, m), 2.82 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.89 (1H, m), 4.30 (1H, m), 7.12 (2

H, m), 7. 21 (1H, m), 7. 25–7. 31 (2H, m), 7. 34 (1H, m), 7. 46 (1H, s), 7. 84 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8. 33 (1H, s), 8. 51 (1H, brs), 10. 80 (1H, brs), 12. 37 (1H, brs).

5 ESI-MS (m/z): 584 $[M+H]^+$.

(製造例332-1) (3S)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 44–1. 88 (4H, m), 1. 90–2. 09 (2H, m), 2. 23–2. 35 (6H, m), 2. 60 (1H, m), 2. 84 (1H, m), 3. 16 (1H, m), 3. 71 (2H, m), 3. 87 (1H, m), 4. 27 (1H, m), 6. 43 (1H, dd, $J=1.2, 2.8$ Hz), 6. 50 (1H, dd, $J=2.8, 11.6$ Hz), 6. 97 (1H, m), 7. 39 (1H, m), 8. 36 (1H, m), 10. 64 (1H, m).

(実施例333) (3R)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 46–1. 72 (3H, m), 1. 80 (1H, m), 1. 94–2. 10 (2H, m), 2. 31 (6H, s), 2. 61 (1H, m), 2. 82 (1H, m), 3. 15 (1H, m), 3. 71 (2H, s), 3. 89 (1H, m), 4. 30 (1H, m), 7. 12 (2H, m), 7. 21 (1H, m), 7. 24–7. 40 (3H, m), 7. 46 (1H, s), 7. 86 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8. 32 (1H, s), 8. 51 (1H, brs), 10. 79 (1H, brs), 12. 34 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 584 $[M+H]^+$.

(製造例 333-1) (3R)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-4-イル] アミド

5 $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.43-1.86 (4\text{H, m}), 1.95-2.08 (2\text{H, m}), 2.30 (6\text{H, m}), 2.60 (1\text{H, m}), 2.83 (1\text{H, m}), 3.15 (1\text{H, m}), 3.71 (2\text{H, m}), 3.83-3.79 (2\text{H, m}), 4.27 (1\text{H, m}), 6.40-6.55 (2\text{H, m}), 6.97 (1\text{H, m}), 7.38 (1\text{H, m}), 10.64 (1\text{H, m})$

10 .

(実施例 334) 4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1,4]ジアゼパン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

15 $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.93 (2\text{H, m}), 2.24 (6\text{H, m}), 2.41 (2\text{H, t, } J=7.2\text{Hz}), 2.63 (2\text{H, t, } J=7.2\text{Hz}), 2.70 (2\text{H, m}), 2.77 (2\text{H, m}), 3.57 (2\text{H, m}), 3.62 (2\text{H, m}), 3.75 (2\text{H, s}), 6.53 (1\text{H, dd, } J=2.4, 5.6\text{Hz}), 7.00-7.53 (8\text{H, m}), 7.70 (1\text{H, m}), 7.90 (1\text{H, dd, } J=2.4, 11.6\text{Hz}), 8.06 (1\text{H, d, } J=5.6\text{Hz}), 8.53 (1\text{H, brs}), 12.45 (1\text{H, brs}).$

20

ESI-MS (m/z): 594 $[M+H]^+$.

(製造例 334-1) 4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1,4]ジアゼパン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

25 $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.93 (2\text{H, m}), 2.25 (6\text{H, s}), 2.41 (2\text{H, t, } J=7.2\text{Hz}), 2.63 (2$

H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.69 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.74 (2H, brs), 6.44 (1H, dd, $J=2.8, 8.4\text{ Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 6.52 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.01 (1H, m).

(実施例335) (3S)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.26 \text{ (1H, m)}, 1.36-1.56 \text{ (2H, m)}, 1.78 \text{ (1H, m)}, 1.95 \text{ (2H, m)}, 2.28 \text{ (6H, s)}, 2.55 \text{ (1H, m)}, 2.95 \text{ (1H, m)}, 3.23 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.05 (1H, m)}, 6.48 \text{ (1H, dd, } J=2.4, 5.6\text{ Hz)}, 7.15 \text{ (1H, m)}, 7.31 \text{ (3H, m)}, 7.42 \text{ (3H, m)}, 7.55 \text{ (1H, d, } J=2.0\text{ Hz)}, 7.87 \text{ (1H, dd, } J=2.4, 11.6\text{ Hz)}, 8.05 \text{ (1H, d, } J=5.6\text{ Hz)}, 8.56 \text{ (1H, brs)}, 9.72 \text{ (1H, brs)}, 12.42 \text{ (1H, brs)}.$

ESI-MS (m/z): 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例335-1) (3S)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ (ppm): } 1.25-1.50 \text{ (3H, m)}, 1.76 \text{ (1H, m)}, 1.94 \text{ (2H, m)}, 2.27 \text{ (6H, s)}, 2.53 \text{ (1H, m)}, 2.99 \text{ (1H, m)}, 3.26 \text{ (1H, m)}, 3.50-3.82 \text{ (3H, m)}, 4.01 \text{ (1H, m)}, 6.25-6.60 \text{ (3H, m)}, 6.93 \text{ (1H, m)}, 7.51 \text{ (1H, m)}, 8.01 \text{ (1H, d, } J=5.6$

Hz), 9.53 (1H, brs).

(実施例336) (3R)-3-ジメチルアミノメチルピペリジーン-1-カルボキシリックアシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジーン-2-イル}アミド

5 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (1H, m), 1.36-1.60 (2H, m), 1.78 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.55 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.05 (1H, m), 6.48 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.15 (1H, m), 7.32 (3H, m), 7.41 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.61 (1H, brs), 9.73 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

10

ESI-MS (m/z): 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 (製造例336-1) (3R)-3-ジメチルアミノメチルピペリジーン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジーン-2-イル]アミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.28-2.08 (6H, m), 2.32 (6H, s), 2.57 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.72 (2H, m), 3.91 (1H, m), 6.38-6.58 (4H, m), 6.95 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

20

(実施例337) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジーン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジーン-2-イル]アミド

25

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.33 (4H, m

), 2.40 (3H, s), 2.98 (3H, m), 3.51 (4H, m), 3.57 (2H, m), 3.71 (2H, s), 6.55 (1H, m), 7.12 (4H, m), 7.20–7.38 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.69 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.60 (1H, br s), 12.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 578 $[M+H]^+$.

(製造例 337-1) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェキシ) ピリジン-2-イル] アミド

¹H-NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.32–2.38 (7H, m), 2.93 (3H, m), 3.52 (6H, m), 6.65 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.36 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.28 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

ESI-MS (m/z): 413 $[M+H]^+$.

(製造例 337-2) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ESI-MS (m/z): 383 $[M+H]^+$, 405 $[M+Na]^+$.

(実施例 338) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェキシ) ピリジン-2-イル] アミド

¹H-NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.24–1.27 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.21 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.19 (4H, m), 3.71 (2H, s), 3.90 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.0, 6.0\text{ Hz}$), 7.08–7.

1.3 (4H, m), 7.24–7.31 (3H, m), 7.63 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.62 (1H, br s), 12.26 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 563 $[M+H]^+$.

5 (製造例 338-1) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.31 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.22 (1H, m), 3.06 (2H, m), 3.19 (4H, m), 3.89 (2H, m), 6.64 (1H, d, $J=2.0, 5.6$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.29 (1H, br s), 7.74 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.28 (2H, d, $J=9.2$ Hz).

ESI-MS (m/z): 398 $[M+H]^+$.

15 (製造例 338-2) 4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ESI-MS (m/z): 368 $[M+H]^+$.

20 (実施例 339) 4-(2-ピロリジン-1-イルエチル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 2.45–2.67 (10H, m), 2.68 (2H, m), 3.55 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.71 (2H, s), 7.00–7.52 (7H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.33 (1H, br s), 8.49 (1H, m), 12.38 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 625 $[M+H]^+$.

(実施例340) 4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) ウ
レイド] フェノキシ} -2- {[4- (1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリ
ジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[4- (1-メチルピペラ
ジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (66.2
mg) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に2-フェニルアセチル イソシ
アネート-ヘキサン溶液 (0.25M, 1.5 ml) を室温にて加え、一晚攪拌し
た。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji
Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=97：3) により精製
し、表題化合物 (49.5 mg, 55%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40-1.9
5 (5H, m), 2.32 (3H, s), 2.40-2.80 (8H, m), 2.8
8 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.04-4.15 (2H, m), 6.5
2 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.10-7.45 (8H, m), 7
.58-7.65 (2H, m), 7.68 (1H, br s), 8.03 (1H, d,
J=5.6 Hz), 10.57 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 590 [M+H]⁺.

(実施例341) 4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) ウ
レイド] フェノキシ} -2- {[4- (1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラ
ジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[4- (1-メチルピペリ
ジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (811 m
g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に2-フェニルアセチル イソシ
アネート-ヘキサン溶液 (0.25M, 17 ml) を室温にて加え、5時間攪拌した。
反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食
塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル
 ～酢酸エチル：メタノール＝97：3) により精製した。目的物を含む画分を減圧
 濃縮して得られた残渣に酢酸エチル (8 ml) とヘキサン (16 ml) を加えて結
 晶を懸濁させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより、表題化合物 (629 mg、61%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–2.10 (6H, m), 2.20–2.40 (4H, m), 2.50–2.60 (4H, m), 2.90–3.00 (2H, m), 3.45–3.55 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.10–7.45 (8H, m), 7.55–7.70 (3H, m), 8.03 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 10.57 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 342) 2-[[4-(ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ]-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) ウレイド] フェノキシ} ピリジン

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[[4-(ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ] ピリジン (62.7 mg) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M, 1.6 ml) を室温にて加え、一晚攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (48.0 mg、54%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10–1.20 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.75–1.85 (2H, m), 2.10–2.15 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.80–2.90 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.00–4.10 (2H, m), 6.52 (1H, d

d, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.10–7.45 (8H, m), 7.60–7.65 (2H, m), 8.03 (1H, br s), 8.30 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 10.58 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 549 $[M+H]^+$.

5 (実施例343) 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン
4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (71mg)
10) のテトラヒドロフラン (2.0ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25M, 1.65ml) を室温にて加え、3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=97:3) により精製し、表題化合物 (7.1mg、7.1%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.95 (5H, m), 2.36 (3H, s), 2.40–2.80 (8H, m), 2.88 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.04–4.15 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.00–7.30 (7H, m), 7.57–7.62 (2H, m), 7.86 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 10.53 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 608 $[M+H]^+$.

25 (実施例344) 4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン
4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル

5) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (86.9 mg) のテトラ
 ヒドロフラン (2.5 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソ
 シアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25M, 2.12 ml) を室温にて加
 え、3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 10 フィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル:メタノール=9
 7:3) により精製し、表題化合物 (22.5 mg, 18%) を白色粉末として得
 た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40-1.9
 5 (5H, m), 2.34 (3H, s), 2.40-2.80 (8H, m), 2.8
 10 8 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 6.5
 1 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.00-7.35 (7H, m), 7
 .50-7.54 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.78
 (1H, br s), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.43 (1H, b
 r s).

15 ESI-MS (m/z): 590 [M+H]⁺.

(実施例345) 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニ
 ル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペリ
 4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン
 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペリ
 20 ジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (81.2
 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル)
 アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25M, 1.9 ml)
 を室温にて加え、3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル:メ
 25 タノール=97:3~95:5) により精製し、表題化合物 (9.7 mg, 8.5
 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–2.10 (6H, m), 2.20–2.40 (4H, m), 2.50–2.60 (4H, m), 2.90–3.10 (2H, m), 3.45–3.55 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.00–7.30 (7H, m), 7.59–7.70 (2H, m), 7.77 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 10.53 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 608 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例346) 4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)-2-[[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ)-2-[[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン (834 mg) のテトラヒドロフラン (45 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソシアネート-酢酸エチル溶液 (0.25 M, 15 ml) を室温にて加え、3.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液: 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=97:3) により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチル (8 ml) とヘキサン (16 ml) を加えて結晶を懸濁させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (546 mg, 49%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–2.02 (6H, m), 2.22–2.34 (4H, m), 2.54–2.62 (4H, m), 2.88–2.96 (2H, m), 3.44–3.54 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.00–7.30 (7H, m), 7.50–7.54 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=2$

. 4 Hz), 8.02 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.27 (1H, brs),
10.47 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 590 $[M+H]^+$.

(実施例 347) 2-{[4-(ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル
5]カルボニルアミノ}-4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフ
エニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン
4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-{[4-(ジメチルアミノメ
チル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (61.1 mg) のテ
トラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イ
ソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 1.6 ml) を室温にて加
10 え、3日間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒
留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia
NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (13.3 mg, 15%)
15 を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10-1.2
5 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.1
0-2.30 (8H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.72 (2H, s
, 4.00-4.10 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$
20 Hz), 7.10-7.30 (7H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 7.
95 (1H, brs), 8.03 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 10.54 (1H
, brs).

ESI-MS (m/z): 567 $[M+H]^+$.

(実施例 348) 2-{[4-(ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル
25]カルボニルアミノ}-4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチ
ル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン

4- (4-アミノフェノキシ) -2- {[4- (ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (61.8 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液に2- (4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 1.7 ml) を室温にて加え、3日間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (32.6 mg、36%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.15-1.25 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.10-2.30 (8H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.00-4.10 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.00-7.30 (7H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.94 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.44 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 549 [M+H]⁺.

(実施例349) 4- (ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド窒素雰囲気下、6- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (2.00 mg) をテトラヒドロフラン (8 ml) に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.334 ml) とクロロギ酸フェニル (0.301 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温させ1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)

、飽和食塩水（100ml）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣にN，N-ジメチルホルムアミド（8ml）を加えた後、4-（ピロリジン-1-イルメチル）ピペリジン 二塩酸塩（771mg）とトリエチルアミン（0.896ml）を加えて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（100ml）と飽和塩化アンモニウム水溶液（50ml）で分配した。5
分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（50ml）、水（50ml）、飽和食塩水（50ml）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJISILYSIA NH，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝1：1～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより4-（ピロリジン-1-イルメチル）ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-（2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）ピリミジン-4-イル] アミド（350mg）を淡黄色油状物として得た。10

4-（ピロリジン-1-イルメチル）ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-（2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）ピリミジン-4-イル] アミド（350mg）をテトラヒドロフラン（8ml）とメタノール（8ml）に溶解させ、10%パラジウム炭素（162mg）を加えて水素雰囲気下6時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJISILYSIA NH，溶出液；酢酸エチル：メタノール＝9：1）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の4-（ピロリジン-1-イルメチル）ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-（4-アミノ-2-フルオロフェノキシ）ピリミジン-4-イル] アミド（201.4mg）を淡黄色泡状物として得た。15

窒素雰囲気下、4-（ピロリジン-1-イルメチル）ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-（4-アミノ-2-フルオロフェノキシ）ピリミジン-4-イル] アミド（100mg）をエタノール（1ml）に溶解した後、（S）-（20

+) -10-カンファースルホン酸 (56 mg) を加え5分間攪拌した。反応液に
 0.25M 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネートトル
 エン溶液 (1.45 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30 ml)
 5 と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水
 素ナトリウム水溶液 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄
 した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI SILYSIA NH, 溶出液
 ; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:3) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。
 得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (2.0 ml) を加え
 10 懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (32.7 mg)
 を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10-1.40
 (1H, m), 1.50-1.75 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.89
 (2H, m), 2.35 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.49 (4H, m), 2
 15 .92 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.09 (2H, m), 7.00-7
 .45 (7H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J=2.4$,
 11.2 Hz), 8.33 (1H, m), 8.53 (1H, br s), 12.38 (
 1H, br s).

ESI-MS: 610 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 (実施例350) 4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボ
キシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウ
レイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシ
 リック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4
 25 -イル] アミド (100 mg) をエタノール (1 ml) に溶解した後、(S)-(+)-
 10-カンファースルホン酸 (56 mg) を加え5分間攪拌した。反応液に

0.25M フェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液 (1.45 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 3) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (2.0 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (37.6 mg、26.4%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10–1.40 (1H, m), 1.40–1.72 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.89 (2H, m), 2.34 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.48 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.74 (2H, br s), 4.09 (2H, m), 7.00–7.53 (8H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.2\text{ Hz}$), 8.33 (1H, m), 8.48 (1H, br s), 12.42 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 351) 4-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル} アミド

4-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (81 mg) をエタノール (1 ml) に溶解した後、(S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (44 mg) を加え、5分間攪拌した。反応液に0.25M 2-フェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液 (1.14 ml) を加

え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJISILYSIA NH, 溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:5~1:10~酢酸エチル)により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(1.5ml)とヘキサン(3.0ml)を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(61.1mg、53.3%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.21-1.40 (1H, m), 1.53 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.47 (4H, m), 2.61 (4H, m), 2.95 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.12 (2H, m), 7.10-7.50 (8H, m), 7.62 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 8.33 (1H, s), 8.45 (1H, br s), 12.42 (1H, br s).
ESI-MS (m/z): 607 [M+H]⁺.

(実施例352) 4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシリックアシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}アミド

4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド(110mg)をエタノール(1ml)に溶解した後、(S)-(+)-カンファースルホン酸(60mg)を加え、5分間攪拌した。反応液に0.25M 2-フェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液(1.54ml)を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)

、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:5 ~ 1:10 ~ 酢酸エチル) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。

5 得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (3.0 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (24.3 mg、15.6%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.21–1.35 (1H, m), 1.50–1.72 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.61 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.53 (4H, m), 3.74 (2H, m), 7.10–7.50 (8H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.2$ Hz), 8.33 (1H, s), 8.46 (1H, br s), 12.42 (1H, br s).
ESI-MS (m/z): 607 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 (実施例 353) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}-1-メチルウレア
3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア
20 (61 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 ml) 溶液に、室温で、2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.2 M、1.70 ml) を加え、室温で 9.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集めてこれを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール = 10:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。
25

残渣にジエチルエーテル (1 ml)、ヘキサン (1 ml) を加えた。析出した沈殿をろ取した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物 (17.8 mg、21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.66 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.49 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 7.10–7.44 (8H, m), 7.60–7.65 (2H, m), 7.79 (1H, brs), 8.04 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 10.57 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 354) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-3-[4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

3-[4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (154 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に、室温で、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M、3.73 ml) を加え、室温で 10.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fujisilysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル (1.0 ml)、ヘキサン (1.0 ml) を加え、析出した沈殿をろ取した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物 (29.8 mg、13.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.66 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.48

(4H, m), 2.87 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.05–7.11 (5H, m), 7.29 (2H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.33 (1H, br s), 10.47 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 592 $[M+H]^+$.

(実施例 355) 3- $\{6-[2\text{-フルオロ}-4-(3\text{-フェニルアセチルチオウレイド})\text{フェノキシ}]ピリミジン-4\text{-イル}\}-1\text{-メチル}-1-[1-(1\text{-メチルアゼチジン}-3\text{-イル})ピペリジン-4\text{-イル}]ウレア$

3- $[6-(4\text{-アミノ}-2\text{-フルオロフェノキシ})ピリミジン-4\text{-イル}]-1\text{-メチル}-1-[1-(1\text{-メチルアゼチジン}-3\text{-イル})ピペリジン-4\text{-イル}]ウレア$ (68.0 mg) のエタノール (2.0 ml) 溶液に、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (70.2 mg) を加え、室温で 10 分間攪拌した。ここに、2-フェニルアセチル イソチオシアネート トルエン溶液 (0.25 M、1.91 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝25：1) で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル (2 ml) を加え、析出した沈殿をろ取した。これをジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表記化合物 (12.9 mg、13.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.68–1.98 (6H, m), 2.40 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.92–3.00 (6H, m), 3.59 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.20 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.29–7.46 (7H, m), 7.67 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.50 (1H, br), 12.43 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 607 $[M+H]^+$.

(製造例355-1) メチルー[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]アミン

氷浴上で攪拌下、tert-ブチル 3-[4-(tert-ブトキシカルボニル
5 アミノ)ピペリジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート (2.49 g)
) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (930 mg) を加え、窒素雰囲気下氷浴上で10分間、室温で10分間攪拌した。反応液を窒素雰囲気下1.5時間加熱還流した。反応液を氷冷した。ここに水 (0.93 ml)、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (0.93 ml)、水 (4.65 ml) を順
10 次加え、室温で24時間攪拌した。不溶物をろ別し、これを酢酸エチルで洗浄した。
ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物 (1.07 g、83.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.35 (2H, m), 1.82-1.90 (4H, m), 2.35 (3H, s),
2.43 (3H, s), 2.71 (2H, m), 2.88 (3H, m), 3.52 (2H, m), 3.68 (1H, m).

15 ESI-MS (m/z): 184 $[M+H]^+$.

(製造例355-2) 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチルー1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (25
20 0 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.307 ml)、クロロギ酸フェニル (0.264 ml) を順次加え、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮した。ここに、N,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml)、メチルー[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ア
ミン (1.07 g) を加え、室温で36時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1 N
25 水酸化ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアNH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1）で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた粉末をヘキサン（5ml）に懸濁させた。これをろ取、通気乾燥し、黄色粉末として表記化合物（193mg、42.0%）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.68-1.83 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.85-2.97 (8H, m), 3.53 (2H, m), 4.20 (1H, m), 7.34 (1H, brs), 7.42 (1H, m), 7.77 (1H, m), 8.08-8.14 (2H, m), 8.33 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 (製造例355-3) 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア（193mg）のテトラヒドロフラン（100ml）溶液に、20%水酸化パラジウム炭素（590mg）を加え、水素雰囲気下室温で6.5時間攪拌した。
15 触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を濃縮し、淡黄色固体として表記化合物（136mg、75.4%）を得た。

ESI-MS (m/z): 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 (実施例356) 4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド（60mg）のテトラヒドロフラン（5.0ml）溶液に、室温で、2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液（0.25M、1.75ml）を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液 (20 ml) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1) で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル (1 ml)、ヘキサン (2 ml) を加えてこれを懸濁させた。これをろ取した。これをジエチルエーテル：ヘキサン＝1：2 で洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物 (23.2 mg、27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.27–1.35 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.14 (6H, s), 2.31 (1H, m), 2.90 (3H, m), 3.04 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.89 (2H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.0, 6.0$ Hz), 7.05–7.12 (4H, m), 7.23 (1H, m), 7.29 (2H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.09 (1H, br s), 10.45 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 612 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例 357) 2-([4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ)-4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン
 4-(4-アミノフェノキシ)-2-([4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ) ピリジン (67.8 mg) のテトラヒドロフラン (2.5 ml) 溶液に 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 2.2 ml) を室温にて加え、2 時間攪拌した。2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 1.5 ml) を室温にて追加した。6 時間後、2-(4-

ーフルオロフェニル) アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25M, 1.85ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.322ml) を室温にて追加し、2日間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=97:3) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、残渣に酢酸エチル (1ml) を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表題化合物 (17.0mg、17%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.20-1.35 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.19 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.16-3.20 (4H, m), 3.72 (2H, s), 3.85-3.95 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.00-7.35 (7H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=2.4Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 8.33 (1H, br s), 10.47 (1H, br s).
 ES1-MS (m/z): 547 [M+H]⁺.

(実施例358) 2- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- {4-[3-(2-フェニルアセチル) ウレイド] フェノキシ} ピリジン
 4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペラジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (75.2mg) のテトラヒドロフラン (4.0ml) 溶液に2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25M, 1.83ml) を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝98：2) により精製し、表題化合物 (48.5mg、46%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40–1.95 (5H, m), 2.32 (3H, s), 2.40–2.75 (8H, m), 2.88 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.06–4.16 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.00–7.10 (2H, m), 7.21 (1H, brs), 7.25–7.45 (5H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.67 (1H, brs), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.47 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 572 [M+H]⁺.

(実施例359) 2-[[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ]-4-{4-[3-(2-フェニルアセチル) ウレイド] フェノキシ} ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ)-2-[[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ] ピリジン (80.7mg) のテトラヒドロフラン (4.0ml) 溶液に2-フェニルアセチル イソシアネートヘキサン溶液 (0.25M, 1.96ml) を室温にて加え、一晚攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F u j i S i l y s i a NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5) により精製し、表題化合物 (73.7mg、66%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.50–2.10 (6H, m), 2.20–2.36 (4H, m), 2.50–2.60 (4H, m), 2.90–3.00 (2H, m), 3.44–3.54 (4H, m), 3.75

(2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.00–7.10 (2H, m), 7.17 (1H, br s), 7.26–7.45 (5H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.75 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 10.47 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 572 $[M+H]^+$.

(実施例360) 2-([4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)-4-{4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ}ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ)-2-([4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)ピリジン (60.6 mg) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M, 1.64 ml) を室温にて加え、一晚攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (59.5 mg, 68%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10–1.25 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.75–1.85 (2H, m), 2.10–2.20 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.87 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.00–4.10 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.00–7.10 (2H, m), 7.21 (1H, br s), 7.25–7.45 (5H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.94 (1H, br s), 8.02 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 10.49 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 531 $[M+H]^+$.

(実施例361) 2- {[4- (アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-イル
1-カルボニルアミノ] -4- {4- [3- (2-フェニルアセチル) ウレイド] フ
エノキシ} ピリジン

4- (4-アミノフェノキシ) -2- {[4- (アゼチジン-1-イル) ピペリジ
ン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (62.8mg) のテトラヒドロフラ
ン (4.0ml) 溶液に2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25M, 1.71ml) を室温にて加え、一晚攪拌した。反応液に酢酸エチル
と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィ- (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル
: メタノール=98:2) により精製し、表題化合物 (50.0mg, 55%) を
白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ' (ppm): 1.20-1.45 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.20 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.14-3.24 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.85-3.95 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.17 (1H, br s), 7.25-7.45 (5H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=2.4Hz), 7.69 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz), 10.46 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 529 [M+H]⁺.

(実施例362) 2- {[4- (2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド] フェノキシ) ピリジン

4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- {[4- (2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (84.3mg)

のテトラヒドロフラン (2.5 ml) 溶液に 2- (4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 5.02 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.218 ml) を室温にて加え、一晚攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5) により精製し、表題化合物 (34.0 mg、28%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (6H, s), 2.40–2.58 (8H, m), 3.44–3.54 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.00–7.35 (7H, m), 7.59–7.63 (2H, m), 8.00–8.10 (2H, m), 10.56 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 604 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例 363) 2- ([4- (2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-イル] カルボニルアミノ) -4- (4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン

4- (4-アミノフェノキシ) -2- ([4- (2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-イル] カルボニルアミノ) ピリジン (86.7 mg) のテトラヒドロフラン (2.5 ml) 溶液に 2- (4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-テトラヒドロフラン溶液 (0.25 M, 5.4 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.235 ml) を室温にて加え、一晚攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5) により精製し、表題化合物 (36.2 mg、29%) を

白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.30 (6H, s), 2.40–2.58 (8H, m), 3.44–3.54 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.00–7.30 (7H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.91 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 10.44 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 586 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(実施例364) 2-{[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ}-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) ウレイド] フェノキシ} ピリジン

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-{[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (87.4 mg) のテトラヒドロフラン (4.5 ml) 溶液に2-フェニルアセチル イソシアネートヘキサン溶液 (0.25 M, 2.2 ml) を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=95:5) により精製し、表題化合物 (82 mg, 67%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.27 (6H, s), 2.40–2.54 (8H, m), 3.46–3.56 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.00–7.45 (8H, m), 7.55–7.65 (2H, m), 7.87 (1H, brs), 8.03 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 10.58 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例365) 2- {[4- (2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- {4- [3- (2-フェニルアセチル) ウレイド] フェノキシ} ピリジン

4- (4-アミノフェノキシ) -2- {[4- (2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (97.2 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M, 2.6 ml) を室温にて加え、一晚攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fujisilysia NH、溶出液；酢酸エチル〜酢酸エチル：メタノール=95：5) により精製し、表題化合物 (100 mg、72%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.28 (6H, s), 2.42-2.56 (8H, m), 3.46-3.54 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.00-7.10 (2H, m), 7.18 (1H, brs), 7.25-7.45 (5H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.77 (1H, brs), 8.02 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 10.48 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例366) 2- {[4- (1-メチルピペラジーン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- {4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン

4- (4-アミノフェノキシ) -2- {[4- (1-メチルピペラジーン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (130 mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (138 mg) のエタノール (3.0 ml) 溶液に2

ーフェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液 (0.25M, 2.5 ml) を室温にて加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝98：2) により精製し、表題化合物 (48.5mg、26%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40–2.00 (5H, m), 2.30 (3H, s), 2.40–2.94 (10H, m), 3.74 (2H, s), 4.05–4.16 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.09–7.15 (2H, m), 7.22 (1H, brs), 7.30–7.45 (5H, m), 7.67 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.69–7.70 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.46 (1H, brs), 12.30 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 588 [M+H]⁺.

(実施例367) 2- {[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- {4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (153mg) と (+) -10-カンファースルホン酸 (162mg) のエタノール (4.0ml) 溶液に2-フェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液 (0.25M, 2.93 ml) を室温にて加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸

エチル：メタノール＝９８：２）により精製し、表題化合物（７１．８ｍｇ、３３％）を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.50–2.05 (6H, m), 2.20–2.40 (4H, m), 2.50–2.65 (4H, m),
 5 2.85–3.00 (2H, m), 3.44–3.54 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.09–7.15 (2H, m), 7.19 (1H, brs), 7.30–7.46 (5H, m),
 7.65 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.67–7.70 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.45 (1H, brs), 12.30 (1H,
 10 brs).

ESI-MS (m/z): 588 [M+H]⁺.

(実施例 368) 2- {[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- {4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン

15 4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(2-ジメチルアミノエチル) ピペラジーン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (137mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (151mg) のエタノール (3.5ml) 溶液に 2-フェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液 (0.25M, 2.73ml) を室温にて加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、
 20 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９８：２) により精製し、表題化合物 (86.5mg、45％) を白色粉末として得た。

25 ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.27 (6H, s), 2.40–2.56 (8H, m), 3.48–3.56 (4H, m), 3.7

4 (2H, s), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.08–7.13 (2H, m), 7.19 (1H, brs), 7.30–7.46 (5H, m), 7.65 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.66–7.70 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.48 (1H, brs), 12.30 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 562 $[M+H]^+$.

(実施例369) 2- {[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-[4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ] ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (131mg) と (+) -10-カンファースルホン酸 (70mg) のエタノール (3.0ml) 溶液に 2-フェニルアセチル イソチオシアネート トルエン溶液 (0.25M, 2.54ml) を室温にて加え、2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル；メタノール=97:3) により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチル (1ml) -ヘキサン (3ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (46.5mg、25%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–2.00 (8H, m), 2.25–2.45 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.75–2.95 (4H, m), 3.70 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.05–4.20 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.09–7.13 (2H, m), 7.26–7.50 (6H, m), 7.64 (1H

, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.66–7.71 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.51 (1H, br s), 12.31 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 589 $[M+H]^+$.

(実施例370) 4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (160 mg) をテトラヒドロフラン (7 ml) に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.268 ml) とクロロギ酸フェニル (0.242 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温させ1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) を加えた後、4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン 二塩酸塩 (619 mg)、トリエチルアミン (0.716 ml) を加えて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISIL YSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (290 mg) を淡黄色油状物として得た。

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシ

- リック アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (290 mg) にテトラヒドロフラン (7 ml) とメタノール (7 ml) を加えた後、10%パラジウム炭素 (139 mg) を加え、10時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (270 mg) を白色泡状物として得た。
- 窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (50 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解した後、0.25M フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (1.45 ml) を加え64.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジエチルエーテル (3 ml) とヘキサン (3 ml) に懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (49.6 mg) を白色粉末として得た。
- $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10-1.35 (2H, m), 1.55-1.75 (1H, m), 1.77 (4H, m), 1.84 (2H, m), 2.32 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.47 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.06 (2H, m), 6.51 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.07-7.20 (2H, m), 7.20

—7.50 (6H, m), 7.57—7.68 (2H, m), 7.94 (1H, br s), 8.03 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 10.58 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 575 $[M+H]^+$.

5 (実施例371) 4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (160 mg) をテトラヒドロフラン (7 ml) に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.289 ml) とクロロギ酸フェニル (0.260 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温させ1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) を加えた。4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン 二塩酸塩 (668 mg) とトリエチルアミン (0.772 ml) を加えて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (295 mg) を淡黄色油状物として得た。

25 窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (

295 mg) をテトラヒドロフラン (7 ml) とメタノール (7 ml) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (147 mg) を加えて水素雰囲気下10時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISIL
 5 YSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシ
 リック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (233.7 mg) を白色泡状物として得た。

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシ
 10 リック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (50 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解した後、0.25M
 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (1.45 ml) を加え64.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナ
 トリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
 15 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナ
 トリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ
 マトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル) により
 精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (3 ml)
) とヘキサン (3 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥すること
 20 により表題化合物 (49.1 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.08–1.33
 (2H, m), 1.55–1.73 (1H, m), 1.77 (4H, m), 1.84
 (2H, m), 2.31 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.46 (4H, m), 2.
 86 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.06 (2H, m), 6.49 (1
 25 H, dd, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 7.00–7.10 (2H, m), 7.16
 –7.48 (6H, m), 7.52 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=2.4$

H z), 7.99 (1H, brs), 8.02 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 10.49 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 557 $[M+H]^+$.

(実施例 372) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-3-(6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル)-1-メチルウレア
 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (110 mg) のエタノール (2.0 ml) 溶液に (1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (101 mg) を加え、室温で15分間攪拌した。ここに2-フェニルアセチル イソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25 M, 3.06 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (富士シリシアNH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=20:1~10:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル:ヘキサン=1:1を加え、これを懸濁させた。これをろ取、ジエチルエーテルでこれを洗浄し、淡黄色粉末として表記化合物 (25.3 mg, 16.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.64-1.90 (4H, m), 2.15 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.52 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.05 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.19 (1H, m), 7.19-7.46 (8H, m), 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=2.0, 11.6$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.51 (1H, brs), 12.43 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 609 $[M+H]^+$.

(実施例 373) 4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルア

セチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル] アミド

4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリ
ック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イ
5 -10-カンファースルホン酸 (152 mg) を加え、室温で15分間攪拌した。
ここに2-フェニルアセチル イソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25 M、
4.37 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)
、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えた。有機層を分離した。水層
を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
10 ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ
ー (富士シリシアNH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=20:1) で精製した。
。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (5 ml)、ヘキサン
(5 ml) を加え、析出した沈殿を懸濁させた。これをろ取、ヘキサンで洗浄、通
気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物 (56.6 mg、25.7%) を得た。

15 ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.25-1.35 (4H, m), 1.72 (2H, m), 2.13 (6H, s),
2.27 (1H, m), 2.85 (3H, m), 3.05 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.88 (2H, m), 6.53
(1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.18 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.30-7.46 (6H, m), 7.62
(1H, d, J=2.4 Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.51
(1H, s), 12.43 (1H, s).

20 ESI-MS (m/z): 606 [M+H]⁺、628 [M+Na]⁺.

(製造例373-1) 4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル) ピペリ
ジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノ
キシ) ピリジン-2-イル] アミド

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (140
25 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (7.0 ml) に、室温でトリエチルアミン (0
.172 ml)、クロロギ酸フェニル (0.141 ml) を順次加え、窒素雰囲気

下室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml)、トリエチルアミン (0.940 ml)、N,N-ジメチル-N-[1-(ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アミン 三塩酸塩 (658 mg)、水 (0.050 ml) を加え、室温で2日間攪拌した。反応液に1N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH、溶出液：酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物 (258 mg、100%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.25-1.35 (4H, m), 1.73 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.27 (1H, m), 2.83-2.89 (3H, m), 3.04 (2H, m), 3.87 (2H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.30 (1H, m), 7.43 (1H, brs), 7.69 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08-8.16 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 459 [M+H]⁺, 481 [M+Na]⁺.

(製造例373-2) 4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (258 mg) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に20%水酸化パラジウム炭素 (198 mg) を加え、水素雰囲気下室温で12時間攪拌した。触媒をろ別し、これをテトラヒドロフラン：メタノール＝1：1で洗浄した。ろ液を濃縮し、黄色アモルファスとして表記化合物 (236 mg、97.8%) を得た。

ESI-MS (m/z): 429 [M+H]⁺, 451 [M+Na]⁺.

(実施例374) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カ

ルボキシリック アシド {4-[4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシリック
 シド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (130 mg)
 5)のエタノール (6.0 ml) - テトラヒドロフラン (6.0 ml) 溶液に、(1
 S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (150 mg) を加え、室温で15分
 間攪拌した。ここに2-フェニルアセチル イソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25 M、4.08 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル
 (50 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えた。有機層を分
 10 離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄
 し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロ
 マトグラフィー (富士シリシアNH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=20：1
)で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (5 ml)
 、ヘキサン (10 ml) を加え、析出した沈殿を懸濁させた。これをろ取、ヘキ
 15 サンで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物 (44.3 mg、23.3
 %)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.32-2.38 (7H, m), 2.93 (3H, m), 3.50 (6H, m),
 3.75 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23-7.46
 (7H, m), 7.65-7.71 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 12.32 (1H, s).

20 ESI-MS (m/z): 560 [M+H]⁺.

(実施例375) 4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)ピペリジン
 -1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルア
 セチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリ
 ック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イ
 25 ル]アミド (78 mg) のテトラヒドロフラン (6.0 ml) 溶液に、2-フェニ

- ルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25M、1.82ml) を加え、室温で11時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=100:7) で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル (2ml)、ヘキサン (2ml) を加え、析出した沈殿を懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物 (34.9mg、33%) を得た。
- ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.29 (4H, m), 1.72 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.26 (1H, m), 2.85 (3H, m), 3.04 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.87 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.25 (1H, brs), 7.30 (2H, m), 7.35-7.44 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (1H, dd, J=2.0, 12.0 Hz), 7.89 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.58 (1H, s).
- ESI-MS (m/z): 590 [M+H]⁺, 612 [M+Na]⁺.
- (実施例376) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド
- 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (100mg) のテトラヒドロフラン (5.0ml) 溶液に、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-酢酸エチル溶液 (0.25M、2.61ml) を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=10

0 : 7) で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈殿を懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物 (70.4 mg、48.0%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.32 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.93 (3H, m), 3.50 (6H, m), 3.72 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.05-7.11 (4H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.58 (1H, m), 10.50 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 562 [M+H]⁺.

(実施例 377) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (37 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に、2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M、0.849 ml) を加え、室温で 11 時間攪拌した。反応液に 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M、0.300 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル (2 ml)、ヘキサン (2 ml) を加え、をを加え、析出した沈殿を懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物 (11.9 mg、23%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.32 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.98 (3H, m),

3.46-3.52 (6H, m), 3.76 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 7.10-7.14 (2H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.35-7.44 (3H, m), 7.59 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J=2.0, 12.0$ Hz), 7.88 (1H, brs), 8.03 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 10.58 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 562 $[M+H]^+$.

5 (製造例 377-1) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (70.0 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (3.5 ml) に、室温でトリエチルアミン (0.0862 ml)、クロロギ酸フェニル (0.0705 ml) を順次加え、窒素雰囲気下室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml)、トリエチルアミン (0.470 ml)、1-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン 三塩酸塩 (329 mg)、水 (0.025 ml) を加え、室温で2日間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=20:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物 (121 mg、92.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.32-2.37 (7H, m), 2.89-3.00 (3H, m), 3.48-3.52 (6H, m), 6.64 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 7.28-7.38 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.08-8.15 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 431 $[M+H]^+$, 453 $[M+Na]^+$.

25 (製造例 377-2) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピ

リジン-2-イル]アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシリック
 アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミ
 ド (121 mg) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に 20% 水酸化パラジウ
 ム炭素 (91.3 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 12 時間攪拌した。触媒をろ
 別し、これをテトラヒドロフラン：メタノール=1：1 で洗浄した。ろ液を濃縮し
 、黄色アモルファスとして表記化合物 (113 mg、100%) を得た。

ESI-MS (m/z): 401 $[M+H]^+$ 、423 $[M+Na]^+$.

(実施例 378) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシリック
 アシド {4-[4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル]アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシリック
 アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (100 mg)
 のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に、2-フェニルアセチル イソシア
 ネート-ヘキサン溶液 (0.25 M、2.61 ml) を加え、室温で 11 時間攪拌
 した。反応液に 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25
 M、1.00 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌
 した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢
 酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト
 リウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=10：1) で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル (10 ml) を加え、析出した沈殿を懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物 (62.3 mg、43.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.32 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.94 (3H, m), 3.50 (6H, m), 3.75 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=2.0, 6.0$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=8.8$ Hz),

7.22 (1H, brs), 7.31 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.37-7.44 (3H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.92 (1H, brs), 8.02 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 10.49 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 544 $[M+H]^+$.

5 (実施例 379) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-3-{4-[4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ウレア

3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (96 mg) の
 10 エタノール (5.0 ml) 溶液に、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (103 mg) を加え、室温で15分間攪拌した。ここに2-フェニルアセチル
 イソチオシアネート-トルエン溶液 (0.25 M, 2.80 ml) を加え、室温で
 4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶
 15 液 (20 ml) を加えた。有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機
 層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを
 濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH、溶出液
 ; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール = 20:1) で精製した。目的物画分を濃
 縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (5 ml)、ヘキサン (25 ml) を加
 え、析出した沈殿をこれに懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通
 20 気乾燥し、白色粉末として表記化合物 (57.4 mg, 42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.26
 (6H, s), 2.46 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.17 (1H,
 m), 6.54 (1H, dd, $J=2.0, 6.0$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.17 (1H, m), 7.31
 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.36-7.45 (3H, m), 7.69 (3H, m), 8.05 (1H, d, $J=6.0$ Hz),
 25 8.52 (1H, brs), 12.30 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 590 $[M+H]^+$.

(実施例 380) 1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-3-{4-[4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ウレア

3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチルウレア (96 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M、2.33 ml) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.25 M、0.800 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=100：7) で精製した。目的物画分を濃縮した。これを減圧乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物 (64.5 mg、48%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.62-1.82 (4H, m), 2.10 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.45 (4H, m), 2.87 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (1H, s), 7.30-7.43 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.21 (1H, brs), 10.51 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 574 [M+H]⁺.

(実施例 381) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (76 mg) のエタノール (2.0 ml) 溶液に、(1S)-(+)-10-カ

ンファースルホン酸 (83.9 mg) を加え、室温で15分間攪拌した。ここに2-フェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液 (0.25 M, 2.28 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えた。有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (5 ml) を加え、析出した結晶を懸濁させた。これをろ取、ヘキサンで洗浄、通気乾燥し、無色結晶として表記化合物 (32.1 mg, 29%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ ppm: 2.33 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.94 (3H, m), 3.45-3.52 (6H, m), 3.75 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.18 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.30-7.46 (6H, m), 7.63 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.50 (1H, brs), 12.44 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 578 [M+H]⁺.

(実施例 382) 2- {[4-(ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4-[4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ] ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ) -2- {[4-(ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (105.6 mg) と (+)-10-カンファースルホン酸 (62 mg) のエタノール (2.5 ml) 溶液に2-フェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液 (0.25 M, 2.5 ml) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: ヘプタン = 1:

1～4:1)により精製し、表題化合物(70.2mg、46%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.10–1.25 (2H, m), 1.69 (1H, m), 1.75–1.90 (2H, m), 2.10–2.20 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.80–2.95 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.00–4.15 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=2.4, 5.6 Hz), 7.08–7.13 (2H, m), 7.20–7.50 (6H, m), 7.65 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.67–7.71 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.46 (1H, br s), 12.30 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 547 [M+H]⁺.

(実施例383) 4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(40.0mg)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソシアネート-酢酸エチル溶液(0.25M、1.60ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、15分間攪拌した。有機層を分取し、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシアNH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテル(1ml)-ヘキサン(1ml)に懸濁させた。これをろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物(18.5mg、31.9%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.32 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.98 (3H, m),

3.45-3.51 (4H, m), 3.58 (2H, m), 3.73 (2H, s), 6.55 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 7.07-7.17 (4H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.56 (1H, brs), 10.61 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 580 $[M+H]^+$.

5 (実施例384) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド
[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (6
10 9 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) とメタノール (2 ml) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (36 mg) を加え、水素雰囲気下5時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (64 mg
15) を淡黄色油状物として得た。

窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (30 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解した後、0.25M 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.9
20 01 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJII SILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル
25 ~酢酸エチル:メタノール=9:1) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (3 ml) を加え

懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (14.0 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.05–1.35 (2H, m), 1.51 (1H, m), 1.75 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.29 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.84 (2H, m), 3.17 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.03 (2H, m), 6.51 (1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$), 7.05–7.20 (2H, m), 7.20–7.50 (6H, m), 7.54–7.69 (2H, m), 7.91 (1H, br s), 8.03 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 10.58 (1H, br s).
ESI-MS (m/z): 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例384-1) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (60 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3 ml) に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.101 ml) とクロロギ酸フェニル (0.0908 ml) を加えた。反応液を室温に戻し、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) を加えた後、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン 二塩酸塩 (192 mg) とトリエチルアミン (0.235 ml) を加え8時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液: ヘプタン: 酢酸エチル = 1: 1 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表記化合物 (34 mg) を淡黄色油状物として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.05–1.48 (2H, m), 1.48–1.65 (1H, m), 1.70–1.85 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.30 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.86 (2H, m), 3.19 (4H, m), 4.04 (2H, m), 6.63 (1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$), 7.22–7.40 (1H, m), 7.49–7.58 (1H, m), 7.68–7.74 (1H, m), 8.06–8.18 (3H, m).

10 (実施例 385) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (33 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml) とメタノール (1 ml) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (17 mg) を加え、水素雰囲気下 5 時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (31 mg) を淡黄色油状物として得た。

20 窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (31 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解した後、0.25 M 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (0.982 ml) を加え 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)

、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (FUJI SILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=9:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (3 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (28.0 mg, 63.1%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.08–1.38 (2H, m), 1.52 (1H, m), 1.75 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.29 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.84 (2H, m), 3.18 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.05 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J=2.0, 6.0\text{ Hz}$), 7.00–7.10 (2H, m), 7.15–7.48 (6H, m), 7.48–7.58 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.90 (1H, br s), 8.02 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 10.48 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例 385-1) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (60 mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3 ml) に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.109 ml) とクロロギ酸フェニル (0.0975 ml) を加えた。反応液を室温に戻し、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた

残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) を加えた後、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン 二塩酸塩 (207 mg) とトリエチルアミン (0.254 ml) を加え7時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fujisilysia NH, 溶出液: ヘプタン: 酢酸エチル = 1:1~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物 (70.4 mg) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.08-1.29 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.30 (2H, d, J=6.8 Hz), 2.87 (2H, m), 3.18 (4H, m), 4.05 (2H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.14-7.22 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.27 (2H, m).

(実施例386) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (36.2 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解した後、0.25 M 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート-酢酸エチル溶液 (1.14 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル
 カラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液: 酢酸エチ
 ル〜酢酸エチル: メタノール=9:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し
 た。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (3 ml) を加え
 懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (23.4 m
 5 g、44.0%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.08–1.40
 (2H, m), 1.45–1.62 (1H, m), 1.68–1.78 (2H, m)
 , 2.10 (2H, m), 2.30 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.89 (2H
 10 , m), 3.19 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.96–4.12 (2H
 , m), 6.51 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 7.00–7.18 (
 4H, m), 7.20–7.48 (3H, m), 7.48–7.56 (2H, m),
 7.61 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)
 , 8.18 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

15 ESI-MS (m/z): 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例387) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1
-カルボキシリックアシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチ
ルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

窒素雰囲気下、4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カ
 20 ルボキシリックアシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジ
 ン-2-イル]アミド

(71 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解した後、0.25
 M 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (2.05 ml) を加
 え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム
 25 水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 m
 l)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メ
 タノール=9:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣に
 ジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (3 ml) を加え懸濁させた。固体を
 5 ろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (63.0 mg, 64.0%) を
 白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.00–2.14
 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.40–2.62 (6H, m), 3.21
 (4H, m), 3.30–3.60 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.46
 10 –6.60 (1H, m), 7.00–7.20 (3H, m), 7.20–7.50 (
 5H, m), 7.52–7.70 (2H, m), 7.95 (1H, m), 8.03 (
 1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 10.59 (1H, br s).
 ESI-MS (m/z): 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例387-1) (4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)アセティック ア
 シド エチルエステル

窒素雰囲気下、1-(エトキシカルボニルメチル)ピペラジン (5.1 g) をテト
 ラヒドロフラン (300 ml) に溶解させ、氷水浴冷却下、ここにトリエチルアミ
 ン (8.25 ml) とベンゾイルクロライド (3.44 ml) を加えた。反応液を
 室温まで昇温させ、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml) と飽和炭
 20 酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水
 素ナトリウム水溶液 (100 ml)、水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml)
 で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表記
 化合物 (8.19 g, 定量的) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.28 (3H, t
 25 , $J=7.2\text{ Hz}$), 2.20–2.85 (4H, m), 3.26 (2H, m), 3
 .48 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.19 (2H, m), 7.41 (5

H, m).

(製造例 387-2) 1-(アゼチジン-1-イル)-2-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル) エタノン

(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)アセティック アシド エチルエステル
 5 (8.19 g) にメタノール (300 ml) と水 (50 ml) を加えた後、氷水
 浴冷却下、水酸化リチウム (1.34 g) を加え10分間攪拌した。反応液を室温
 まで昇温させ、24時間攪拌した。1N塩酸 (55.9 ml) を加えた後、反応液
 を減圧下濃縮し、得られた残渣にエタノール (200 ml) を加えた。析出した不
 10 溶物をセライトを通じてろ去した。ろ液を減圧濃縮することにより、粗生成物の
 (4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)アセティック アシド (8.6 g) を白色
 固体として得た。

窒素雰囲気下、室温で (4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)アセティック ア
 シド (2 g) にN, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) を加えた後、アゼチジ
 ン 塩酸塩 (1.51 g)、トリエチルアミン (4.49 ml)、1-エチル-3-
 15 (3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (3.09 g)、1-ヒ
 ドロキシベンゾトリアゾール (2.18 g) を順次加え、室温で66時間攪拌した。
 反応液に酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml
) を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (
 50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾
 20 燥した。溶媒を減圧留去することにより、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
 トグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル) で精製し
 た。目的物画分を減圧濃縮することにより得られた残渣にジエチルエーテル (10
 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合
 物 (731.5 mg) を白色粉末として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.40-2.80
 (6H, m), 3.03 (2H, s), 3.47 (2H, m), 3.83 (2H, m)

), 4. 0 6 (2 H, m), 4. 2 2 (2 H, m), 7. 3 0–7. 5 0 (5 H, m).

(製造例 3 8 7–3) 1–[2–(アゼチジン–1–イル) エチル]–4–ベン
ジルピペラジン

5 窒素雰囲気下、水素化アルミニウムリチウム (4 0 5 m g) を氷水浴冷却攪拌下で
テトラヒドロフラン (1 0 m l) に懸濁させた後、1–(アゼチジン–1–イル)
–2–(4–ベンゾイルピペラジン–1–イル) エタノン (7 3 0 m g) とテトラ
ヒドロフラン (5 m l × 3) を加えた。反応液を 6 0 °C で 3 時間攪拌した。反応液
を室温まで放冷した後、水 (0. 4 m l)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0. 4
10 m l)、水 (1. 2 m l) を加え、1 3 時間攪拌した。反応液の不溶物をセライト
を通じてろ別し、これを酢酸エチル (1 0 0 m l) で洗浄した。溶媒を減圧留去す
ることにより粗生成物の表題化合物 (6 8 7 m g) を淡黄色油状物として得た。
E S I–MS (m/z): 2 6 0 [M+H]⁺.

(製造例 3 8 7–4) 1–[2–(アゼチジン–1–イル) エチル] ピペラジン
15 三塩酸塩

1–[2–(アゼチジン–1–イル) エチル]–4–ベンジルピペラジン (6 8 7
m g) をメタノール (3 0 m l) に溶解させ、ここに 2 0 % 水酸化パラジウム炭素
(3 7 2 m g) を加え、水素加圧下 (0. 4 M P a) で 1 0 時間攪拌した。触媒を
ろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液に 4 N 塩酸–酢酸エチル (1. 3 3 m l) を
20 加えて攪拌した。攪拌下、系内を減圧し、過剰の塩酸を留去した。溶媒を減圧留去
することにより表題化合物 (7 3 6 m g、定量的) を淡褐色油状物として得た。
E S I–MS (m/z): 1 7 0 [M+H]⁺.

(製造例 3 8 7–5) 4–[2–(アゼチジン–1–イル) エチル] ピペラジン
–1–カルボキシリック アシド [4–(2–フルオロ–4–ニトロフェノキシ
25) ピリジン–2–イル] アミド
4–(2–フルオロ–4–ニトロフェノキシ) ピリジン–2–イルアミン (6 0 m

g) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3 ml) に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.101 ml) とクロロギ酸フェニル (0.0908 ml) を加えた。反応液を室温に戻し、25 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) を加えた後、1.0 M 1- [2- (アゼチジン-1-イル) エチル] ピペラジン 三塩酸塩-メタノール溶液 (0.819 ml) とトリエチルアミン (0.343 ml) を加え 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml) で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=9:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表記化合物 (114 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.00–2.15 (2H, m), 2.30–2.42 (2H, m), 2.43–2.65 (6H, m), 3.13–3.28 (4H, m), 3.40–3.56 (4H, m), 6.64 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.06–7.42 (2H, m), 7.66–7.75 (1H, m), 8.04–8.20 (3H, m).

(製造例 387-6) 4- [2- (アゼチジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

4- [2- (アゼチジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル]

アミド (114 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) とメタノール (3 ml) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (55 mg) を加え、水素雰囲気下22時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル : エタノール = 9 : 1) で精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗生成物の表題化合物 (71 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 2.08 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.38–2.62 (6H, m), 3.21 (4H, m), 3.40–3.58 (4H, m), 3.74 (2H, m), 6.36–6.59 (3H, m), 6.95 (1H, m), 7.06–7.42 (1H, m), 7.50–7.65 (1H, m), 8.01 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

(実施例388) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [4-[4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル]アミド

窒素雰囲気下、4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (36.3 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解した後、0.25M 2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液 (1.1 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI SILYSIA NH、溶出液 ; 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (3.0 ml) とヘキサン (1.5 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (28.6 mg

、56.0%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.00–2.14 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.46 (4H, m), 2.56 (2H, m), 3.21 (4H, m), 3.30–3.60 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.50 (1H, m), 7.06 (2H, m), 7.15–7.50 (7H, m), 7.53 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.90–8.10 (2H, m), 10.49 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(製造例388-1) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリックアシッド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (60mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3ml) に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.109ml) とクロロギ酸フェニル (0.0975ml) を加えた。反応液を室温に戻し、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml) で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml)、水 (30ml)、飽和食塩水 (30ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣に N,N -ジメチルホルムアミド (3ml) を加えた後、1.0M 1-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン 三塩酸塩-メタノール溶液 (0.884ml) とトリエチルアミン (0.261ml) を加え4時間攪拌した。酢酸エチル (50ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (30ml) で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30ml)、水 (30ml)、飽和食塩水 (30ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIAN H, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=9:1) により精製した。目

的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表記化合物(122mg)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.95–2.15 (2H, m), 2.27–2.75 (8H, m), 3.05–3.30 (4H, m), 3.40–3.60 (4H, m), 6.64 (1H, dd, $J=1.6, 5.6$ Hz), 7.00–7.40 (3H, m), 7.75 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.20–8.32 (2H, m).

(製造例388-2) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(122mg)をテトラヒドロフラン(3ml)とメタノール(3ml)に溶解させた。10%パラジウム炭素(61mg)を加え、水素雰囲気下22時間撹拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル:エタノール=9:1)で精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗生成物の表記化合物(70mg)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.08 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.40–2.62 (6H, m), 3.20 (4H, m), 3.40–3.56 (4H, m), 3.65 (2H, m), 6.48 (1H, dd, $J=1.6, 5.6$ Hz), 6.66–6.75 (2H, m), 6.85–6.96 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

(実施例389) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル

) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、4-[2-(アゼチジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (32.4 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解した後、0.25 M 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソシアネート酢酸エチル溶液 (0.98 ml) を加え 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI SILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=9:1) により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5 ml) とヘキサン (1.5 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (9.2 mg、19.6%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.00-2.14 (2H, m), 2.32-2.41 (2H, m), 2.42-2.52 (4H, m), 2.52-2.64 (2H, m), 3.22 (4H, m), 3.34-3.60 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.95-7.16 (5H, m), 7.16-7.40 (2H, m), 7.45-7.57 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.06 (1H, m), 10.45 (1H, br s).
ESI-MS. (m/z): 576 [M+H]⁺.

(実施例 390) 4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシ

リック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (50 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解した後、0.25 M 2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソシアネート-酢酸エチル溶液 (1.51 ml) を加え、17 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI SILYSIA NH, 溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル (1.5 ml) とヘキサン (1.5 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (45.7 mg、63.1%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.08–1.35 (2H, m), 1.50–1.70 (1H, m), 1.77 (4H, m), 1.84 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.47 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.06 (2H, m), 6.50 (1H, dd, $J=1.6, 5.6\text{ Hz}$), 7.04–7.20 (5H, m), 7.20–7.38 (2H, m), 7.40–7.58 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.21 (1H, m), 10.46 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 391) 3-(6-{2-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)アセチルチオウレイド]フェノキシ}ピリミジン-4-イル)-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]ウレア 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]

] ウレア (68.0 mg) のエタノール (2.0 ml) 溶液に、(1S) - (+)
 -10-カンファースルホン酸 (70.2 mg) を加え、室温で10分間攪拌した。
 。ここに、2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネートトルエン
 ン溶液 (0.25 M, 1.91 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を
 5 酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) に分配した。
 。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH、溶出液；酢酸エ
 チル〜酢酸エチル：メタノール=25：1) で精製した。目的物画分を濃縮した。
 残渣にジエチルエーテル (2 ml)、ヘキサン (2 ml) を加え、析出した沈殿を
 10 ろ取した。これをジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表記化合
 物 (10.9 mg, 11.0%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.67-1.99 (6H, m), 2.50 (3H, s), 2.84 (2H, m),
 2.93 (3H, s), 3.03 (3H, m), 3.67 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.20 (1H, m), 7.12
 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.26-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.24
 15 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.34 (1H, s), 8.50 (1H, br), 12.39 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 625 [M+H]⁺.

(実施例392) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボ
キシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロ
フェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド
 20 窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシ
 リック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-
 4-イル] アミド (111 mg) をエタノール (3 ml) に溶解した後、(S) -
 (+) -10-カンファースルホン酸 (65 mg) を加え5分間攪拌した。反応液
 に0.25 M 2-(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネートト
 25 ルエン溶液 (1.66 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml)
 1) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 8 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画
 5 分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (4 ml) とヘキサン (4 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (81.5 mg) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.10-1.38 (2H, m), 1.40-1.75 (1H, m), 1.82 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.24 (4H, m), 3.71 (2H, s), 4.07
 10 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.12-7.42 (5H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.33 (1H, s), 8.46 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 596 [M+H]⁺.

(製造例 392-1) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド
 15

窒素雰囲気下、6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (200 mg) をテトラヒドロフラン (8 ml) に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン (0.335 ml) とクロロギ酸フェニル (0.300 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温させ 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。分
 20 取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) を加えた後、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン 二塩酸塩 (600 mg) とト
 25 リエチルアミン (0.781 ml) を加えて 7 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) で分配した。分取した

有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI SILY SIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1: 8 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物 (340 mg) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 431 $[M+H]^+$.

(製造例 392-2) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (340 mg) をテトラヒドロフラン (8 ml) とメタノール (8 ml) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (170 mg) を加えて水素雰囲気下13時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより表題化合物 (221 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.05-1.40 (2H, m), 1.45-1.70 (1H, m), 1.70-1.95 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.59 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 2.89 (2H, m), 3.20 (4H, m), 3.60-3.85 (2H, m), 4.06 (2H, m), 6.44 (1H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.8$, 11.6 Hz), 6.97 (1H, m), 7.31 (1H, brs), 7.55 (1H, m), 8.36 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 401 $[M+H]^+$.

(実施例 393) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル] アミド

窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-

5 -イル] アミド (110 mg) をエタノール (3 ml) に溶解した後、(S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (64 mg) を加え5分間攪拌した。反応液に
 0.25M フェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液 (1.65 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナト
 リウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸
 ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムク
 ロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エ
 チル = 1 : 8 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られ
 10 た残渣にジエチルエーテル (4 ml) とヘキサン (4 ml) を加え懸濁させた。固
 体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (76.1 mg) を白色粉末
 として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.10-1.40 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.81 (2H, m),
 2.11 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.24 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.07
 15 (2H, m), 7.10-7.50 (8H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 8.33
 (1H, s), 8.44 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 578 [M+H]⁺.

(実施例394) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボ
 キシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチ
 20 ル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシ
 リック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (143 mg) をエタノール (4 ml) に溶解した後、(S) - (+) - 10-カン
 ファースルホン酸 (131 mg) を加え5分間攪拌した。反応液に0.25M 2-
 25 -(4-フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネートトルエン溶液 (2.
 25 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI SILYSIA NH, 溶出液: ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 8 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (4 ml) とヘキサン (4 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (74.0 mg, 34.2%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.05-1.35 (2H, m), 1.40-1.70 (1H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.23 (4H, m), 3.71 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.00-7.16 (4H, m), 7.18 (1H, m), 7.19-7.40 (2H, m), 7.55-7.75 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.50 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 577 [M+H]⁺.

(実施例 395) 4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (127 mg) をエタノール (3 ml) に溶解した後、(S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (148 mg) を加え 5 分間攪拌した。反応液に 0.25 M フェニルアセチル イソチオシアネート トルエン溶液 (1.91 ml) を加え 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー (FUJ I SILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 8 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: エタノール = 95 : 5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (3 ml) とヘキサン (3 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (104.1 mg, 56.8%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.08-1.45 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.76 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.22 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.04 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10-7.50 (8H, m), 7.63 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.52 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 577 [M+H]⁺.

(実施例 396) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

窒素雰囲気下、4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (31 mg) をエタノール (1 ml) に溶解した後、(S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (47 mg) を加え 5 分間攪拌した。反応液に 0.25 M 2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチオシアネート トルエン溶液 (0.448 ml) を加え 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJ I SILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 8 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: エタノール = 95 : 5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (3 ml) とヘキサン (3 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (104.1 mg, 56.8%) を白色粉末として得た。

ール＝95：5）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣をLC-MSにて精製した。精製後のフラクションを濃縮した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30ml）と酢酸エチル（50ml）で分配した。有機層を飽和食塩水（30ml）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物（0.9mg）を無色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 611 [M+H]⁺.

（製造例396-1） 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

- 窒素雰囲気下、6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン（60mg）をテトラヒドロフラン（3ml）に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン（0.100ml）とクロロギ酸フェニル（0.0903ml）を加えた。反応液を室温まで昇温させ20分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（50ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30ml）で分配した。分
- 取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30ml）、水（30ml）、飽和食塩水（30ml）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣にN,N-ジメチルホルムアミド（3ml）を加えた後、1-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン三塩酸塩（214mg）とトリエチルアミン（0.234ml）を加えて6時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（50ml）と飽和塩化アンモニウム水溶液（30ml）で分配した。分
- 取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（30ml）、水（30ml）、飽和食塩水（30ml）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJISILYSIA NH, 溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝1：1～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝9：1）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物（110mg）を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 446 $[M+H]^+$.

(製造例396-2) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

- 5 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリック
アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]
アミド (110mg) をテトラヒドロフラン (3ml) とメタノール (3ml) に
溶解させ、10%パラジウム炭素 (53mg) を加え、水素雰囲気下16.5時間
攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残
10 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶
出液; 酢酸エチル: エタノール=95:5~90:10) で精製した。目的物画分
を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物 (32.4mg) を黄色油状物と
して得た。

- $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.14 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.51 (4H, m),
15 2.55-2.80 (2H, m), 3.32 (4H, m), 3.53 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.45 (1H, m),
6.50 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 6.90-7.02 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.55 (1H, m),
8.36 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 438 $[M+Na]^+$.

- (実施例397) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-
20 -カルボキシリック アシド {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチ
ルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

- 窒素雰囲気下、4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カ
ルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリ
ジン-2-イル]アミド (60mg) をエタノール (1.5ml) に溶解した後、
25 (S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (101mg) を加え5分間攪拌し
た。反応液に0.25M フェニルアセチル イソチオシアネートトルエン溶液

- (0.87 ml) を加え 13 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJISILYSIA NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 8 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル; エタノール = 95 : 5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (2 ml) とヘキサン (2 ml) を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (37.2 mg, 43.4%) を白色粉末として得た。
- ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.14 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.48 (4H, m), 2.62 (2H, m), 3.31 (4H, m), 3.50 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10-7.50 (8H, m), 7.62 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.48 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).
- ESI-MS (m/z): 592 [M+H]⁺.
- (実施例 398) 4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル)アミド] 窒素雰囲気下、4-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (63 mg) をエタノール (1.5 ml) に溶解した後、(S)-(+)-10-カンファースルホン酸 (111 mg) を加え 5 分間撹拌した。反応液に 0.25M 2-(4-フルオロフェニル)アセチル イソチオシアネート トルエン溶液 (0.954 ml) を加え 13.5 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJISILYSIAN
H, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1:8~酢酸エチル~酢酸エチル: エタノー
ル=95:5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエ
チルエーテル(2ml)とヘキサン(2ml)を加え懸濁させた。固体をろ取した
5 後、通気乾燥することにより表題化合物(34.1mg, 36.2%)を白色粉末
として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.15 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.48 (4H, m), 2.63
(2H, m), 3.33 (4H, m), 3.50 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6
Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.19 (1H, brs), 7.23-7.40 (2H, m), 7.64 (1H, m),
10 7.65-7.75 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.52 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).
ESI-MS (m/z): 592 [M+H]⁺.

[薬理試験例]

本発明に係る化合物の生化学的活性および医薬としての作用効果(肝細胞増殖因
子受容体阻害活性、抗腫瘍活性、血管新生阻害活性および癌転移抑制活性)は、以
15 下の方法に従い評価した。

なお、以下の薬理試験例で使用される略号または用語の一覧を下記に示す。

<略号一覧>

HGFR (Hepatocyte growth factor recepto
r、肝細胞増殖因子受容体)

20 DNA (Deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸)
human placenta (ヒト胎盤)

PCR (Polymerase chain reaction)

VEGFR2 (Vascular endothelial growth fa
ctor receptor 2、血管内皮増殖因子受容体2)

25 FGFR1 (Fibroblast growth factor recept
or 1、線維芽細胞増殖因子受容体1)

- PDGFR β (Platelet derived growth factor receptor β 、血小板由来増殖因子受容体 β)
- EGFR (Epidermal growth factor receptor、上皮増殖因子受容体)
- 5 FBS (Fetal bovine serum、ウシ胎児血清)
- PBS (Phosphate buffered saline、リン酸緩衝生理食塩水)
- Tris (Tris (hydroxymethyl) aminomethane、トリス(緩衝液))
- 10 PMSF (Phenylmethylsulfonyl fluoride、フェニルメチルスルホニルフルオライド)
- NP-40 (Nonidet P-40、ノニデットP-40)
- EGTA (O, O-Bis (2-aminoethyleneglycol) -N, N, N', N' -Tetraacetic acid、グリコールエーテルジァミン四酢酸)
- 15 SDS (Sodium Dodecylsulfate、ドデシル硫酸ナトリウム)
- BSA (Bovine Serum Albumin、牛血清アルブミン)
- Hepes (N- [2-Hydroxyethyl] piperazine-N' - [2-ethanesulfonic acid]、へベス(緩衝液))
- 20 ATP (Adenosine 5' -Triphosphate、アデノシン5' -三リン酸)
- EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid、エチレンジァミン四酢酸)
- 25 HTRF (Homogenous Time-Resolved Fluorescence、時間分解蛍光)

HRP (Horseradish peroxidase、ホースラディッシュ
ペルオキシダーゼ)

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay、酵素免疫抗体法)

5 HGF (Hepatocyte growth factor、肝細胞増殖因子)

HBSS (Hank's Balanced Salt Solution、ハンクス平衡塩)

M T T (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium
bromide;Thiazolyl blue)

10 EGM-2 (Endothelial Cell Growth Medium-2)

薬理試験例1：受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用

1. 受容体型チロシンキナーゼのクローニングおよび組換えバキュロウイルス溶液の調製

15 HGFR (Genbank取得番号J02958)の細胞質ドメインは、リジン974から始まり、かつ終止コドンを含む1.3kbのDNAフラグメントであり、Parkら (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 84 (18)、6379-6383、1987)により記載されている。このDNAフラグメントを、human placental cDNA library (クロンテック社より購入)から、2種類のプライマー (配列番号1:5'-CCGGCCG
20 GATCCAAAAGAGAAAGCAAATTTAA-3'および配列番号2:5'-TTAATTCTGCAGCTATGATGTCTCCCAGAAGGA-3'、インビトロジェン社より購入)によりPCR法 (TaKaRa Ex TaqTM Kit、TaKaRaより購入)を用いて単離した。このDNAフラグ
25 メントをバキュロウイルストランスプレースベクター (pFastBacTM-HT (GIBCO BRL社より購入))にクローニングし、組み換え構築物を得た

。これを昆虫細胞 (*Spodoptera frugiperda* 9 (Sf9)) にトランスフェクトし、HGFR組み換えバキュロウイルス溶液を調製した (組み換えバキュロウイルスの調製は、標準テキスト (Bac-to-Bac Baculovirus Expression System (GIBCO BRL社) に見出される)。他の受容体型チロシンキナーゼのクローニングおよび組み換えバキュロウイルス溶液は、上記の方法においてHGFRの代わりに、リジン791から開始する細胞質フラグメント (VEGFR2、Genbank取得番号L04947)、リジン398から開始する細胞質フラグメント (FGFR1、Genbank取得番号X52833) またはリジン558から開始する細胞質フラグメント (PDGFR β 、Genbank取得番号M21616) を用いて調製した。なお、EGFRはSigma社 (製品番号E-2645) より購入した。

2. 受容体型チロシンキナーゼの発現および精製

2% FBSを含むSF-900II 培地 (インビトロジェン社より購入) に懸濁したSf9細胞 (3×10^8 個) に、上述したHGFR組み換えバキュロウイルス溶液 (4 ml) を加えて、27°Cで48時間振蕩培養した。このHGFR組み換えバキュロウイルス感染細胞を4°Cにて1000 rpmで5分間遠心して、上清を取り除いた。沈殿した感染細胞を80 mlの氷冷したPBSに懸濁し、4°Cにて1000 rpmで5分間遠心して、上清を取り除いた。沈殿した感染細胞を40 mlの氷冷したLysis Buffer (50 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、100 mM KCl、1 mM PMSF、1% (v/v) NP-40) に懸濁した。この懸濁液を4°Cにて12000 rpmで30分間遠心して、上清を得た。

この上清を30 mlのBuffer A (20 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、500 mM KCl、20 mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール) で平衡化したNi-NTAアガロースカラム (3 ml、キアゲン社より購入) に加えた。このカラムを30 mlのBu

uffer A、6mlのBuffer B (20mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、1M KCl、10% (v/v) グリセロール)、6mlのBuffer Aで順次洗浄した。次いで、これに、6mlのBuffer C (20mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、100mM KCl、100mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール) を加えて溶出液を得た。この溶出液を透析膜 (Spectrum Laboratories社より購入) に入れ、1リットルの透析バッファー (20mM Tris-HCl (pH7.5)、10% (v/v) グリセロール、1mM ジチオスレイトール、0.1mM Na_3VO_4 、0.1mM EGTA) で4℃にて一晩中透析した後、使用するまで-80℃に保存した。透析後の溶出液の一部をSDS電気泳動に供し、クマジーブリリアントブルー染色において分子量約60kDaに検出されるリコンビナント蛋白質 (His6-HGFR、N末にヒスチジン6個を融合させたHGFRの細胞質ドメイン) を、BSA (Sigma社より購入) を標準物質として蛋白を定量した。VEGFR2の細胞質ドメイン、FGFR1の細胞質ドメインまたはPDGFR β の細胞質ドメインについても同様の方法を用いて、N末にヒスチジン6個を融合させたそれぞれのリコンビナント蛋白質 (His6-VEGFR2、His6-FGFR1またはHis6-PDGFR β) を得た。

3. HGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用の測定

96ウェル丸底プレート (NUNC社より購入、製品番号163320) の各ウェルに、10 μ lのキナーゼ反応液 (200mM HEPES (pH7.4)、80mM MgCl_2 、16mM MnCl_2 、2mM Na_3VO_4)、250ngのビオチン結合ポリ (Glu4:Tyr1) (biotin-poly (GT)、日本シェーリング社より購入) (蒸留水で15倍希釈したものを6 μ l)、30ngのHis6-HGFR (0.4%BSA溶液で60倍希釈したものを10 μ l) およびジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質 (0.1% BSAで100倍希釈し

たものを4 μ l)を加えて、全量を30 μ lにした。そこに、蒸留水で希釈した4 μ M ATP (Sigma社より購入)を10 μ l加えて、30°Cで10分間インキュベーションした後、10 μ lの500mM EDTA (pH 8.0) (和光純薬工業より購入)を加えてキナーゼ反応溶液を得た。

- 5 チロシンリン酸化biotin-poly (GT) の検出は、Homogenous Time-Resolved Fluorescence (HTRF) 法を用いた (Analytical Biochemistry, 269, 94-104, 1999)。すなわち、20 μ lの上記キナーゼ反応溶液および30 μ lの希釈溶液 (50mM HEPES (pH 7.4)、20mM MgCl₂、4mM MnCl₂、0.5mM Na₂VO₄、0.1% BSA、100mM EDTA) を
- 10 96ウェル黒色ハーフプレート (COSTAR社より購入、製品番号3694) の各ウェルに加えた。各ウェルにユーロピウムクリプテートをラベルした抗ホスホチロシン抗体 (Eu (K) -PY20、日本シエーリング社より購入) 7.5 ng (20mM HEPES (pH 7.0)、0.5M KF、0.1% BSAで25
- 15 0倍希釈したものを25 μ l) およびXL665をラベルしたストレプトアビジン (XL665-SA、日本シエーリング社より購入) 250 ng (20mM HEPES (pH 7.0)、0.5M KF、0.1% BSAで62.5倍希釈したものを25 μ l)を加えて、直ちにディスカバリーHTRFマイクロプレートアナライザー (パッカー社製) で、各ウェルの励起波長337 nmで照射した時の6
- 20 65 nmおよび620 nmの蛍光強度を測定した。Biotin-poly (GT) のチロシンリン酸化率は、日本シエーリング社のHTRF標準実験法テキストに記載されているdelta F%値を用いて算出した。すなわち、被験物質を加えず His6-HGFRを加えたウェルのdelta F%値を100%、被験物質およびHis6-HGFRを加えていないウェルのdelta F%値を0%として、被
- 25 験物質を加えた各ウェルのdelta F%値の比率 (%) を求めた。この比率 (%) によりHGFRキナーゼ活性を50%阻害するのに必要な被験物質の濃度 (IC

50) を算出し、表 1 に示した。

表 1

実施例番号	IC50 (μ M)	実施例番号	IC50 (μ M)	実施例番号	IC50 (μ M)
3	0.071	85	0.096	290	0.13
4	0.03	86	0.055	301	0.028
6	0.06	89	0.038	309	0.054
7	0.018	92	0.078	311	0.048
8	0.083	93	0.093	312	0.048
9	0.053	100	0.2	314	0.031
11	0.088	170	0.066	322	0.043
13	0.11	172	0.064	326	0.13
15	<0.03	174	0.074	327	0.075
16	0.056	176	0.063	329	0.064
17	0.064	179	0.025	330	0.05
22	0.11	180	0.038	331	0.084
24	0.054	181	0.041	334	0.12
28	0.075	182	0.07	335	0.11
38	0.026	183	0.16	337	0.15
39	0.05	184	0.13	339	0.13
43	0.083	185	0.047	340	0.077
44	0.045	188	0.13	341	0.1
45	0.091	189	0.11	342	0.059
46	0.045	190	0.06	343	0.12
47	0.1	191	0.057	344	0.11
48	0.056	192	0.04	345	0.12
49	0.21	193	0.052	346	0.1
50	0.19	194	0.062	347	0.062
51	0.018	195	0.057	349	0.087
52	0.073	196	0.057	353	0.18
54	0.043	201	0.05	354	0.16
56	0.056	208	0.05	362	0.13
57	0.048	209	0.065	364	0.097
59	0.1	219	0.042	373	0.077
60	0.049	221	0.17	376	0.065
61	<0.03	223	0.053	377	0.068
64	0.059	224	0.083	381	0.083
65	0.087	225	0.079	383	0.054
67	0.067	245	0.081	387	0.12
71	0.025	246	0.079	389	0.13
74	0.033	250	0.068	390	0.12
75	0.054	254	0.083	391	0.083
76	0.1	258	0.1	392	0.055
77	0.013	261	0.1	393	0.056
78	0.13	281	0.028	394	0.045
82	0.066	285	0.051	395	0.047
83	0.082	288	0.016	397	0.055
84	0.012	289	0.067	398	0.047

4. HGFR以外の受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用の測定

- 5 VEGFR2、FGFR1またはEGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用は、HGFRの代わりに、それぞれHis6-VEGFR2を15ng、His

6-FGFR1を15 ngまたはEGFRを23 ng用いて、上述したHGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用と同様の方法で測定した。

一方、PDGFR β チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用は、50 ngのHis 6-PDGFR β を用いて、上述した方法でキナーゼ反応液を得た後、以下の方法でチロシンリン酸化biotin-poly (GT)を検出して評価した。

96-well streptavidin-coated plate (PIERCE社より購入、製品番号15129)の各ウェルに、34 μ lのキナーゼ反応液および16 μ lの希釈溶液を加えて、室温で30分間インキュベーションした。その後、各ウェルを150 μ lの洗浄液(20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05% Tween-20、0.1% BSA)で3回洗浄し、抗phosphotyrosine (PY20)-HRP conjugate (Transduction Laboratories社より購入、製造番号P-11625) 70 μ l (20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05% Tween-20、1% BSAで2000倍に希釈)を加えて、室温で1時間インキュベーションした。その後、各ウェルを150 μ lの洗浄液で3回洗浄して、100 μ lのTMB Membrane Peroxidase Substrate (フナコシ社より購入、製造番号50-5077-03)を加えた。これを室温で10分間インキュベーション後、各ウェルに100 μ lの1M リン酸を加えて、直ちにプレートリーダーMTP-500 (コナ電気社製)により450 nmの吸光度を測定した。被験物質を加えずHis 6-PDGFR β を加えたウェルの吸光度を100%、被験物質およびHis 6-PDGFR β を加えていないウェルの吸光度を0%として、被験物質を加えた各ウェルの吸光度率(%)を求めた。この吸光度率(%)によりPDGFR β キナーゼ活性を50%阻害するのに必要な被験物質の濃度(IC₅₀)を算出した。

薬理試験例2：ヒト胃癌細胞(MKN-45)に対する増殖阻害作用

ヒト胃癌細胞 (MKN-45) を、1% FBS を含む RPMI 1640 培地 (Sigma 社より購入) に懸濁した。その細胞懸濁液 (1×10^4 個/ml) を細胞培養用 96 ウェルプレート (NUNC 社より購入、製品番号 167008) に 0.1 ml/well 加え、5% CO₂ インキュベーター中 (37℃) で一晩培養した。

5。培養後、各ウェルに 1% FBS を含む RPMI 1640 培地で希釈した被検物質を 0.1 ml 加えて、更に 5% CO₂ インキュベーター中 (37℃) で 3 日間培養した。培養後、各ウェルに Cell Counting Kit-8 (DOJIN DO 社より購入、製品番号 343-07623) を 10 μ l 加え、5% CO₂ インキュベーター中 (37℃) で約 1.5 時間インキュベーションした。インキュベーション後、測定波長を 450 nm、対照波長を 660 nm とし、各ウェルの吸光度をプレートリーダー MTP-500 (コロナ電気社製) を用いて測定した。被検物質を加えていないウェルの吸光度に対する被検物質を加えた各ウェルの吸光度の比率 (%) を求め、この比率から細胞増殖を 50% 阻害するのに必要な被検物質の濃度 (IC₅₀) を求め、表 2 に示した。

15 表 2

実施例番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例番号	IC ₅₀ (μ M)
3	0.04	45	0.14
9	0.033	48	0.057
11	0.18	50	0.16
13	0.023	52	0.063
15	0.048	56	0.14
17	0.57	77	0.11
22	0.033	82	0.12
24	0.18	85	0.63
28	0.0058	89	0.086
43	0.035	92	0.57
44	0.064		

薬理試験例 3: ELISA 法を用いる HGFR 自己リン酸化阻害作用

1. 細胞抽出液の調製

ヒト胃癌細胞 (MKN-45) を、1% FBS を含む RPMI 1640 培地 (Sigma 社より購入) に懸濁した。その細胞懸濁液 (1×10^5 個/ml) を細胞培養用 96 ウェルプレート (NUNC 社より購入、製品番号 167008) に 0.1 ml

20

1 ml/well 加え、5% CO₂ インキュベーター中 (37°C) で一晩培養した。培養後、各ウェルから上清を取り除き、0.05 ml の 1% FBS を含む RPMI 1640 培地を加えた。そこに、ジメチルスルホキシドに溶解させた被検物質 (1% FBS を含む RPMI 1640 培地で希釈) を 0.05 ml 加えて、5% CO₂ インキュベーター中 (37°C) で 1 時間培養した。各ウェルから上清を取り除き、各ウェルを PBS 150 μ l で洗浄し、そこへ可溶化緩衝液 (50 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、10% (v/v) グリセロール、1% Triton X-100、1.5 mM MgCl₂、1 mM EDTA (pH 8.0)、100 mM NaF、1 mM PMSF、10 μ g/ml Apr

otinin、50 μ g/ml Leupeptin、1 μ g/ml Pepstatin A、1 mM Na₃VO₄) を 100 μ l 加えた。このプレートを 4°C で 1 時間振蕩して、細胞抽出液を調製した。

2. 抗phospho-tyrosine抗体固相化プレートの作製

ELISA 用 96 ウェルプレート (COSTAR 社より購入、製品番号 3369) に 50 μ g/ml の抗phospho-tyrosine抗体 (PY20、Transduction Laboratory 社より購入、製品番号 P-11120) を含む 60 mM bicarbonate buffer (pH 9.6) を 50 μ l 加えた。このプレートを 4°C で一晩インキュベーションした。

3. HGFR 自己リン酸化阻害作用の測定

2. で調製したプレートの各ウェルを 200 μ l の PBS で 3 回洗浄し、そこに 150 μ l の 3% BSA/PBS を加えて室温で 2 時間インキュベーションした。各ウェルを 200 μ l の PBS で 3 回洗浄して、そこに上述した細胞抽出液を 50 μ l 加えて、4°C で一晩インキュベーションした。インキュベーション後、各ウェルを 250 μ l の洗浄液 (0.1% BSA、20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05% Tween-20) で 3 回洗浄し、反応液 (1% BSA、20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、13

7mM NaCl、0.05% Tween-20)で2000倍希釈した抗HGF
FR抗体(h-Met (C-12)、Santa Cruzより購入、製品番号s
c-10)を70 μ l加えた。これを室温で1時間インキュベーションして、25
0 μ lの洗浄液で3回洗浄した後、反応液で2000倍希釈したペルオキシダーゼ
5 標識抗ウサギIg抗体(Cell signaling社より購入、製品番号70
74)を70 μ l加えた。さらに、それを室温で1時間インキュベーションして、
各ウェルを250 μ lの洗浄液で3回洗浄した後、70 μ lのTMB Membr
ane Peroxidase Substrate (フナコシ社より購入、製造
番号50-5077-03)を加えた。これを室温で10分間インキュベーション
10 後、各ウェルに70 μ lの1M リン酸を加えて、直ちにプレートリーダーMTP
-500 (コロナ電気社製)で450nmの吸光度を測定した。被検物質を添加し
ていない細胞抽出液を加えたウェルの吸光度を100%のHGF R自己リン酸化
活性、50 μ lの可溶化緩衝液を添加したウェルの吸光度を0%のHGF R自己リ
ン酸化活性として、各ウェルのHGF R自己リン酸化活性(%)を求めた。被検物
15 質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるHGF R自己リン酸化活性(
%)を求め、被検物質のHGF R自己リン酸化活性を50%阻害するのに必要な被
検物質の濃度(IC₅₀)を求め、表3に示した。

表3

実施例番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例番号	IC ₅₀ (μ M)
3	0.02	45	0.35
9	0.02	48	0.26
11	0.043	50	0.28
13	0.0068	52	0.34
15	0.013	56	0.13
17	0.12	77	0.11
22	<0.03	82	0.088
24	0.069	85	0.59
28	0.019	89	0.049
43	0.059	92	0.54
44	0.35		

20 薬理試験例4：ヒト肺癌細胞(SUIT-2)に対する遊走阻害作用

ヒト膀胱癌細胞 (SUIT-2) を 1% FBS を含む RPMI 1640 培地 (Sigma 社より購入) に懸濁し、細胞懸濁液 (8×10^5 個/ml) を調製した。Transwell (COSTAR 社より購入、製造番号 3422) の下層に 600 μ l の 1% FBS を含む RPMI 1640 培地を加えた。その上層に上述した 50 μ l の細胞懸濁液および 25 μ l のジメチルスルホキシドに溶解させた被検物質 (1% FBS を含む RPMI 1640 培地で希釈) を加えて 5% CO₂ インキュベーター中 (37℃) で 1 時間培養した。培養後、各 Transwell の上層に 1% FBS を含む RPMI 1640 培地で 280 ng/ml に希釈したヒト組換え型肝細胞増殖因子 (HGF、和光純薬工業より購入、製品番号 22949) を 25 μ l 加えて、5% CO₂ インキュベーター中 (37℃) で 24 時間培養した。下層の各ウェルに接着した細胞数を位相差顕微鏡 (200 倍率) で 5 視野計測し、その接着細胞数の平均を算出した。被検物質を加えず HGF を加えたウェルの接着細胞数の平均を 100% の細胞遊走活性、被検物質および HGF を加えていないウェルの接着細胞数の平均を 0% の細胞遊走活性として各ウェルの細胞遊走活性率 (%) を求めた。被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞遊走活性率 (%) を求め、被検物質の細胞遊走活性を 50% 阻害するのに必要な被検物質の濃度 (IC₅₀) を求め、表 4 に示した。

表 4

実施例番号	IC ₅₀ (μ M)
3	0.05
13	0.0032
56	0.038

20 薬理試験例 5: ヒト胃癌細胞 (MKN-45) に対する腫瘍増殖阻害作用

ヒト胃癌細胞 (MKN-45) を、HBSS (GIBCO BRL 社より購入) に懸濁した。その細胞懸濁液 (5×10^7 個/ml) を 7 週齢の雌 BALB/c (nu/nu) マウスの右脇腹皮下部に 0.1 ml の容量で移植した。マウスの MKN-45 細胞移植部の腫瘍体積が 100-200 mm³ になった時点で、各群の腫

瘍体積の平均が均一になるようにマウスの群分けを行い、0.5%メチルセルロース、塩酸ブドウ糖混合溶液（0.1N塩酸：5%ブドウ糖溶液＝1：9）、またはジメチルスルホキシド-Tween-ブドウ糖混合溶液（ジメチルスルホキシド：Tween 80：5%ブドウ糖溶液（被験物質と等モルの塩酸を含んでいる）＝7：13：80）に懸濁した被験物質を1日2回連日マウスに経口投与した。被験物質の投与を開始してから5日目に腫瘍体積を測定した。腫瘍体積はノギスで腫瘍の長径と短径を計測し、 $1/2 \times (\text{長径} \times \text{短径} \times \text{短径})$ で計算した。なお、コントロール群（溶媒投与群）は1群10匹、被験物質投与群は1群5匹で行った。コントロール群の腫瘍体積に対する被験物質投与群の腫瘍体積の割合を被験物質の腫瘍増殖率（%）とし、表5に示した。

表5

実施例番号	投与量 (mg/kg/回)	腫瘍増殖率 (%)
3	30	69
3	100	37
13	10	68
13	30	47
13	100	26

薬理試験例6：肝細胞増殖因子刺激による血管内皮細胞の sandwich tube formation（管腔形成）に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）は報告されている方法（新生化学実験講座“細胞培養技術”、p. 197-202）に従って単離し、5%CO₂インキュベーター中（37℃）においてEGM-2培地（クロネティクス社より購入）を用い、コンフルエントになるまで培養した。

Collagen：5xRPMI 1640：再構成用緩衝液（以上、新田ゼラチンより購入）の7：2：1の氷冷混合液を、24ウェルプレートの各ウェルに0.4ml加えた。それを5%CO₂インキュベーター中（37℃）で40分間インキュベーションしてゲル化させた後、各ウェルに10ng/ml EGFを加えた内皮細胞培養用無血清培地（SFM、GIBCO RBL社より購入）で希釈したH

UVECの細胞懸濁液を1ml（細胞数は使用するHUEVCのロットによって多少異なるが、 $1 \sim 1.2 \times 10^5$ 個の細胞を用いた）加え、5%CO₂インキュベーター中（37℃）で一晩培養した。各ウェルの上清を取り除き、そこにcollagen:5xRPMI1640:再構成用緩衝液（以上、新田ゼラチン社より購入）の7:2:1の氷冷混合液を0.4mlずつ重層し、5%CO₂インキュベーター中（37℃）で4時間インキュベーションして各ウェルをゲル化させた。上層に血管新生因子である30ng/ml HGF（R&D社より購入）と希釈した被検物質を含むSFMの溶液を1.5ml加え、5%CO₂インキュベーター中（37℃）で培養した。被検物質添加後4日目に各ウェルの上清を取り除き、そこにPBSに溶解した3.3mg/ml MTT（Sigma社より購入）溶液を0.4ml加えて、5%CO₂インキュベーター中（37℃）で約2時間培養した。各ウェルのcollagenゲル内に形成された管腔（tube）をMTTにより染色し、その管腔像をコンピューター（マッキントッシュ）に取り込み、管腔の全長を画像解析ソフト「血管新生定量ソフトウェア」（クラブウ社より購入）により求めた。被検物質を加えていないウェル内に形成された管腔の全長に対する、被検物質を加えたウェル内に形成された管腔の全長の比を%表示で求め、この比の値から各被検物質が管腔の形成を50%阻害するのに必要な濃度（IC₅₀）を求め、表6に示した。

表6

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
13	0.13

薬理試験例7：肝細胞増殖因子刺激による血管内皮細胞増殖に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUEVC）は報告されている方法（新生化学実験講座“細胞培養技術”、p. 197-202）に従って単離し、5%CO₂インキュベーター中（37℃）においてEGM-2培地（クロネティクス社より購入）を用い、コンフルエントになるまで培養した。

HUVECを、2%FBSを含む内皮細胞培養用無血清培地（SFM、ギブコ社より購入）に懸濁した。その細胞懸濁液（ 2×10^4 個/ml）を細胞培養用96ウェルプレート（NUNC社より購入、製品番号167008）に0.1ml/well加え、5%CO₂インキュベーター中（37℃）で一晩培養した。培養後、

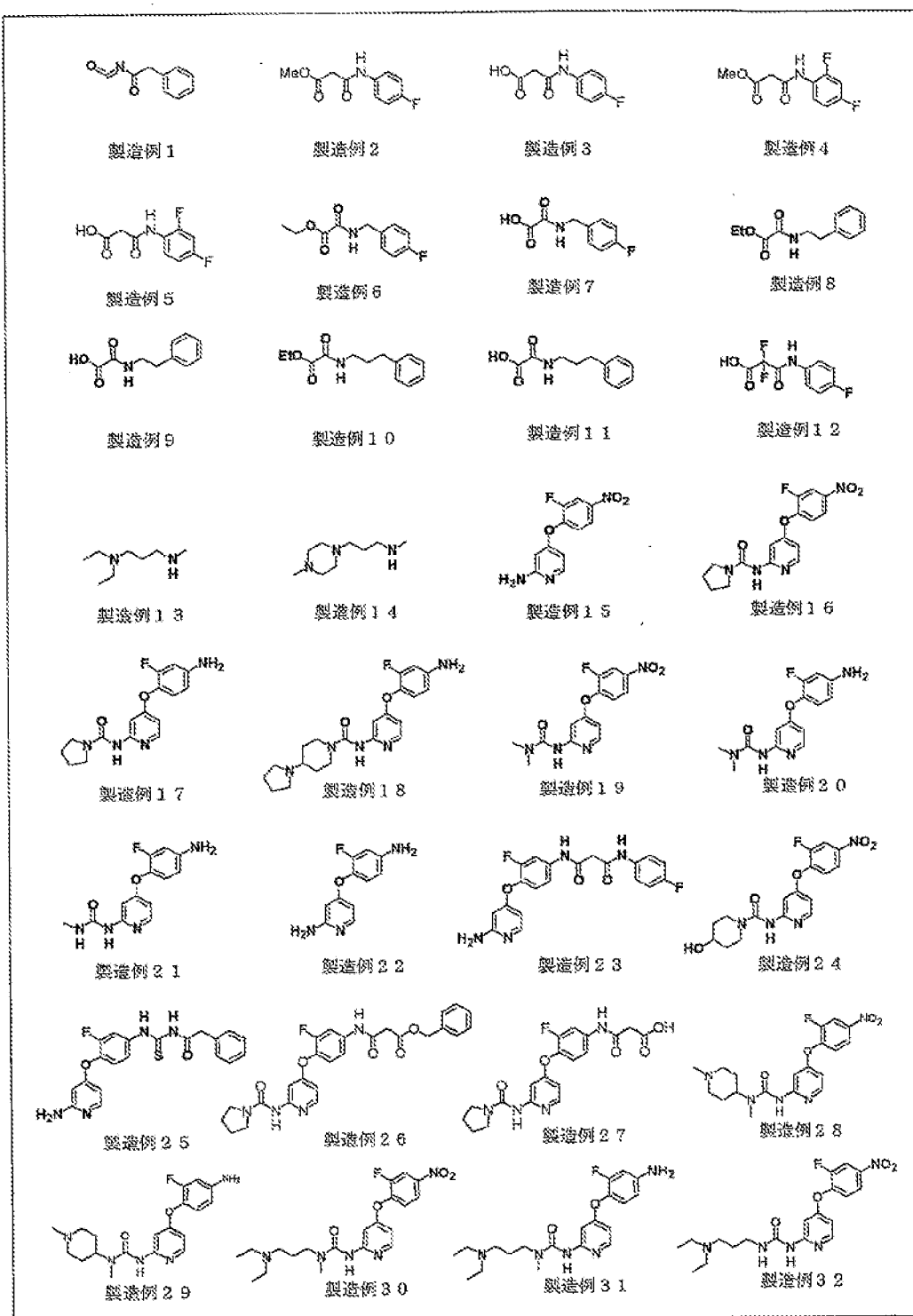
5 各ウェルに50μlの2%FBSを含む内皮細胞培養用無血清培地で希釈した被検物質および50μlの2%FBSを含む内皮細胞培養用無血清培地で120ng/mlに希釈したHGF（R&D社より購入）を加えて、5%CO₂インキュベーター中（37℃）で培養した。被検物質添加後3日目に10μlのCell Counting Kit-8（DOJINDO社より購入、製品番号343-07623）を10μl各ウェルに加え、そのプレートを5%CO₂インキュベーター中（37℃）で約2時間インキュベーションした。インキュベーション後、測定波長を450nm、対照波長を660nmとし、各ウェルの吸光度をプレートリーダーMTP-500（コロナ電気社製）を用いて測定した。被検物質を加えずにHGFを加えたウェルの吸光度を100%の細胞増殖活性、被検物質およびHGFを加えていないウェルの吸光度を0%の細胞増殖活性として、各ウェルの細胞増殖活性率（%）を求めた。被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞増殖活性率（%）を求め、被検物質の細胞増殖活性を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度（IC₅₀）を求め、表7に示した。

表7

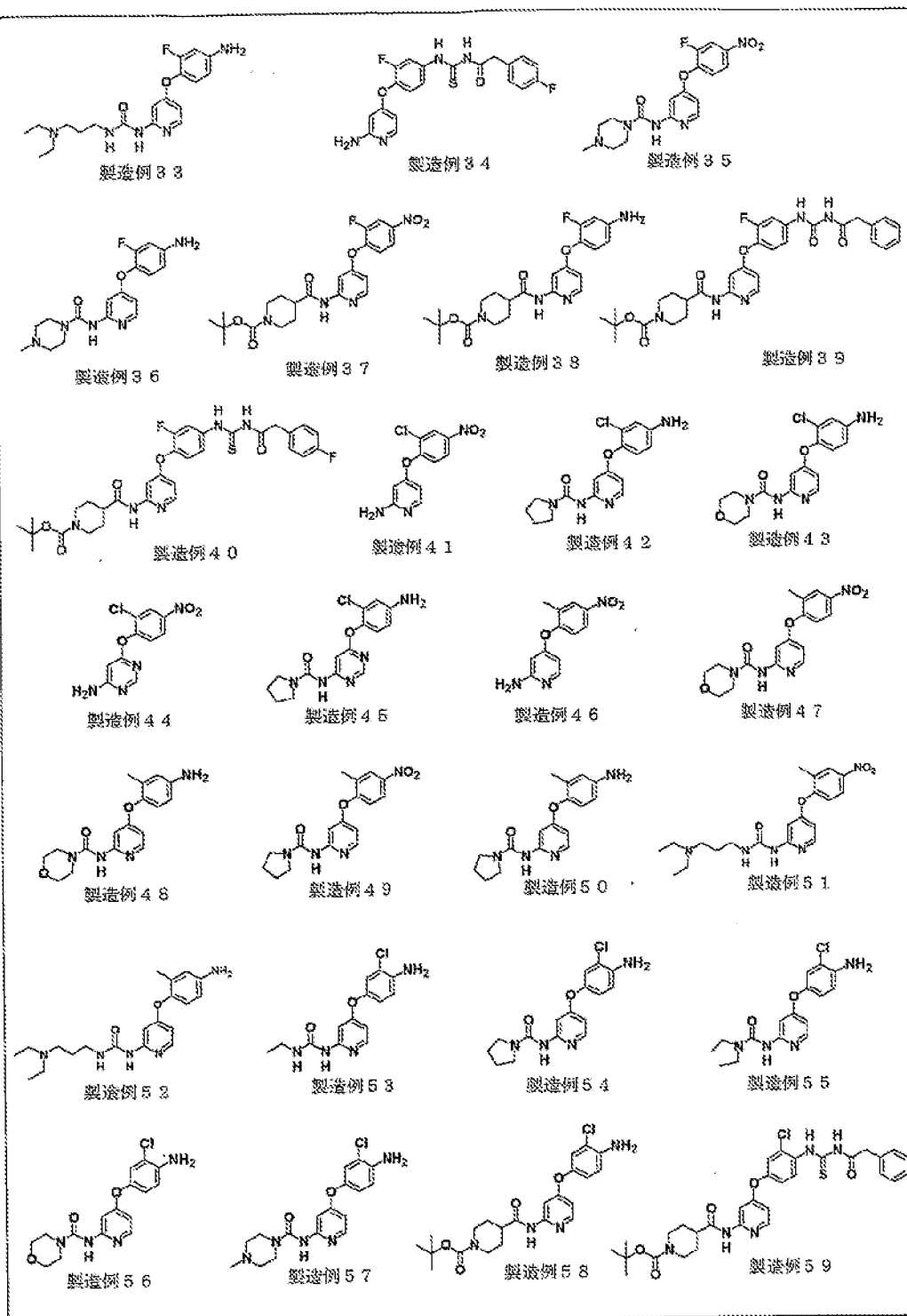
実施例番号	IC ₅₀ (μM)
3	0.19
13	0.073

20 以上の製造例および実施例において得られた化合物の構造式を、以下の表8～表45に示す。

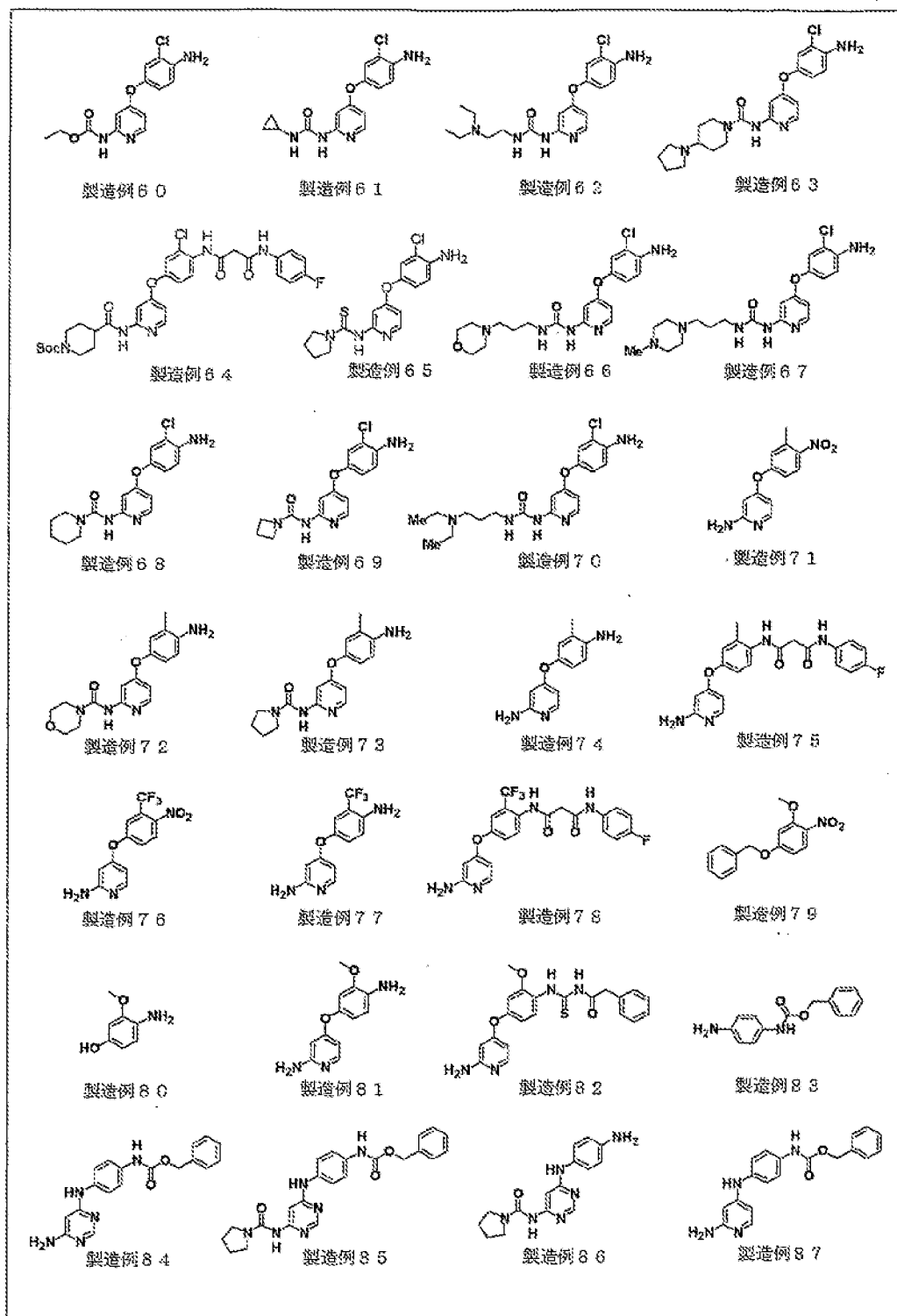
表 8



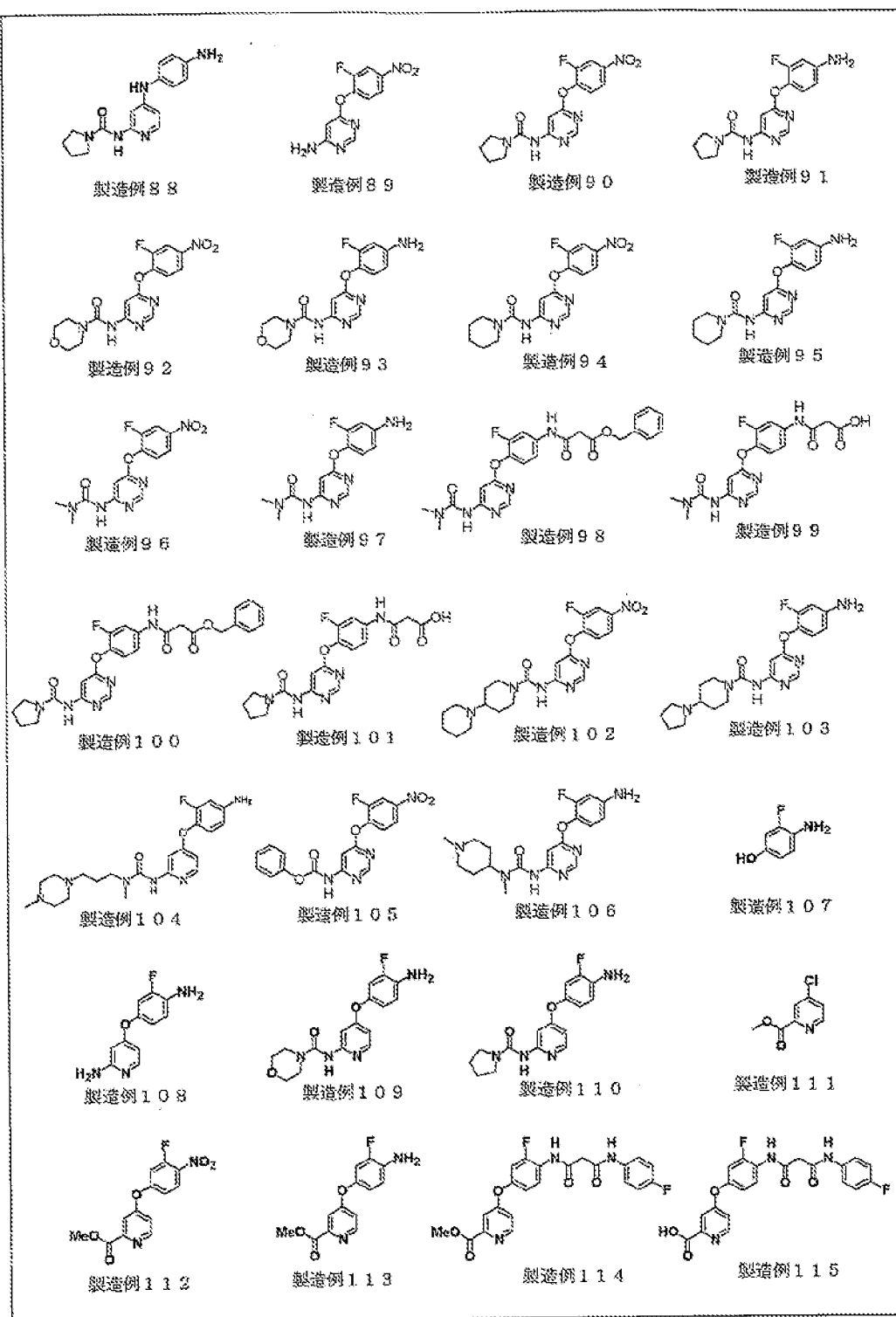
【表 9】



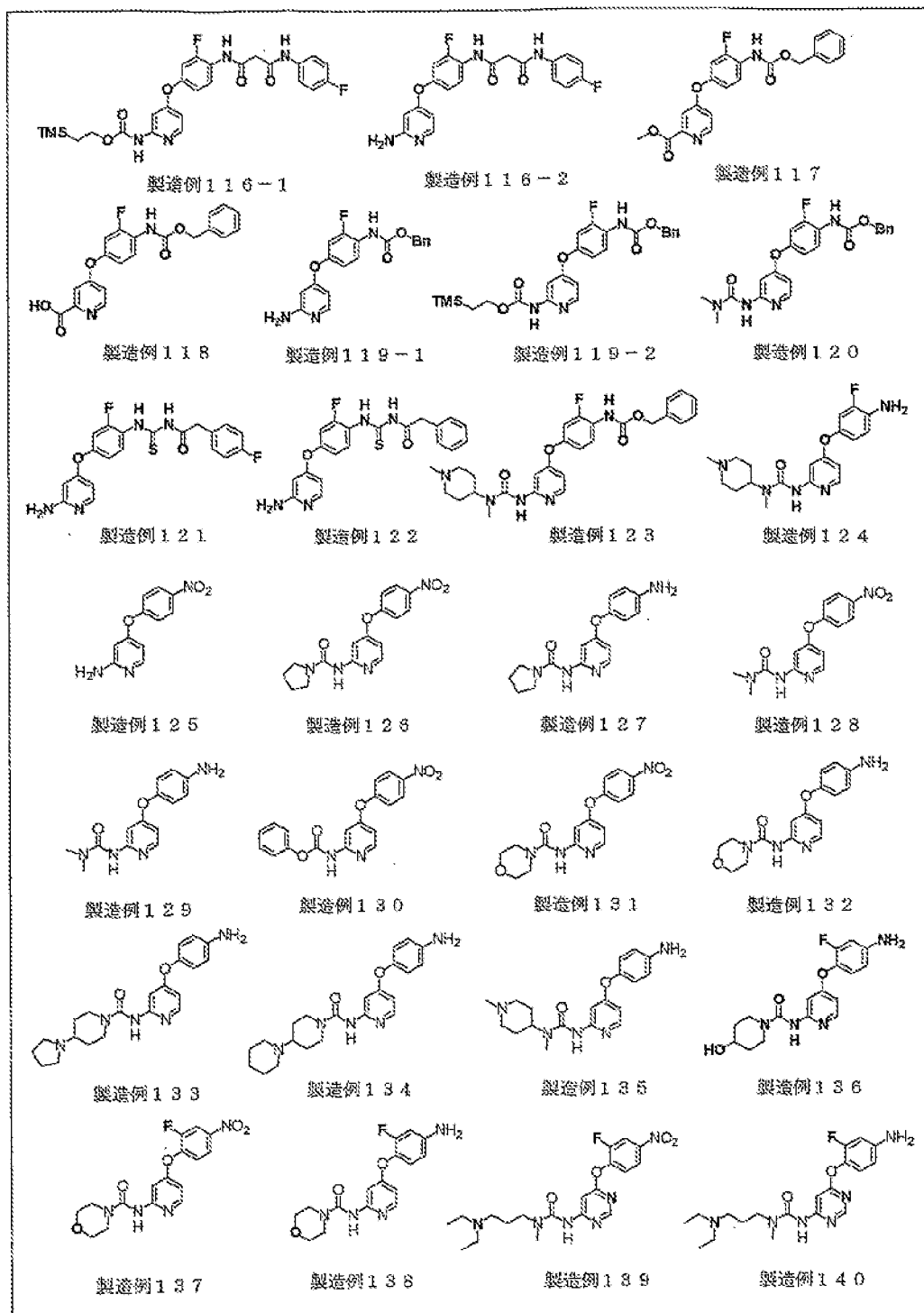
【表 10】



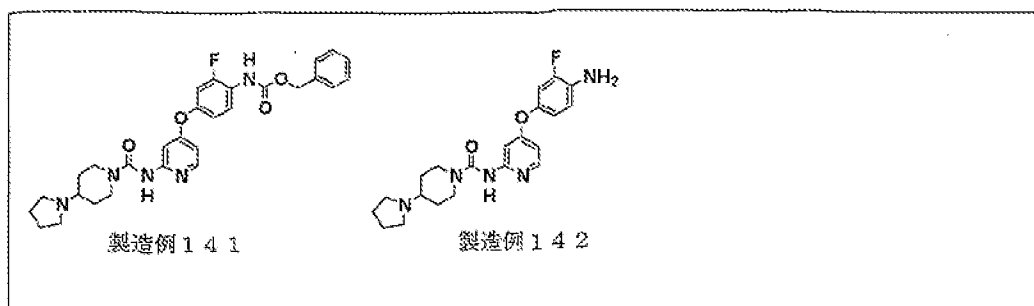
【表 11】



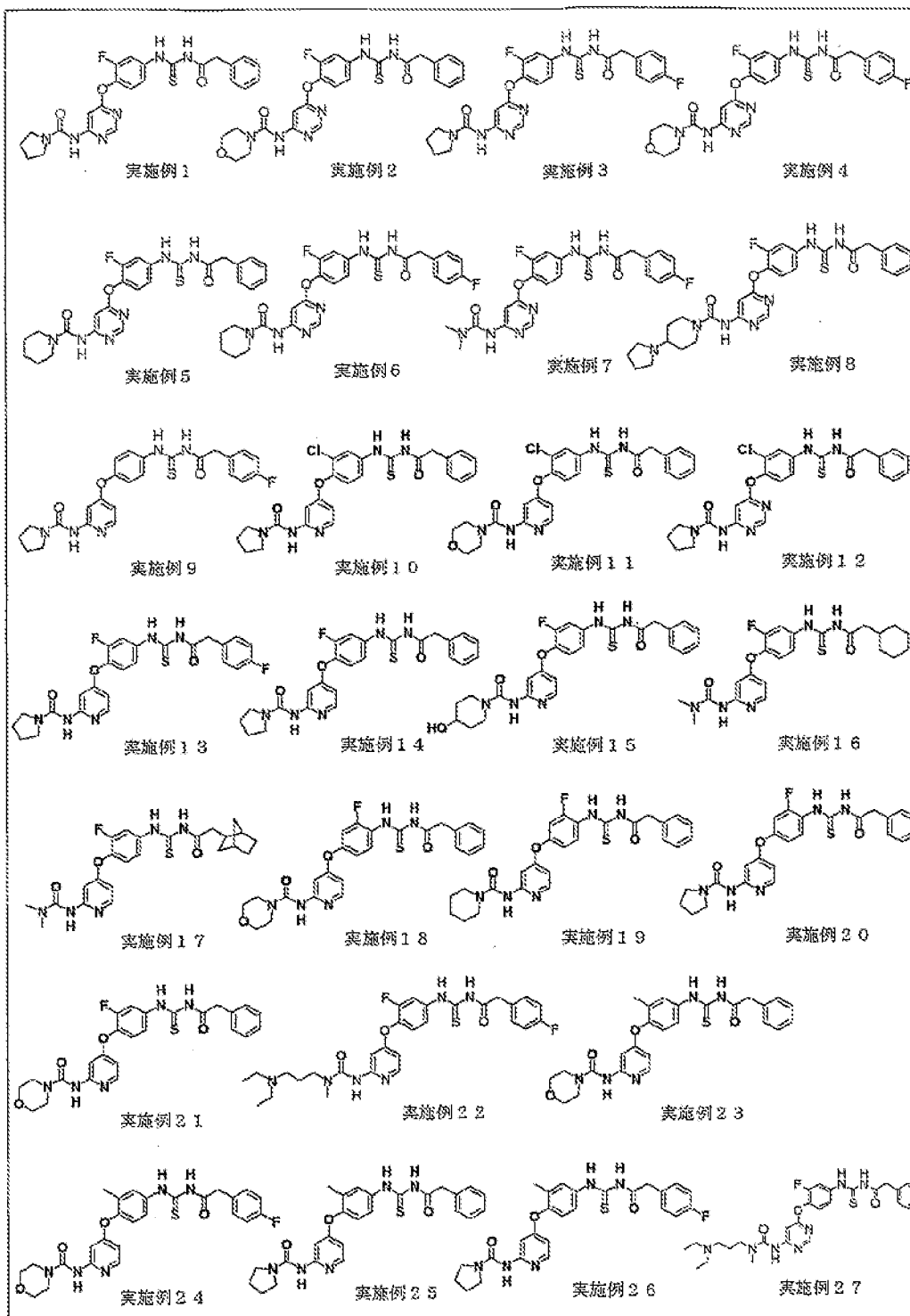
【表 12】



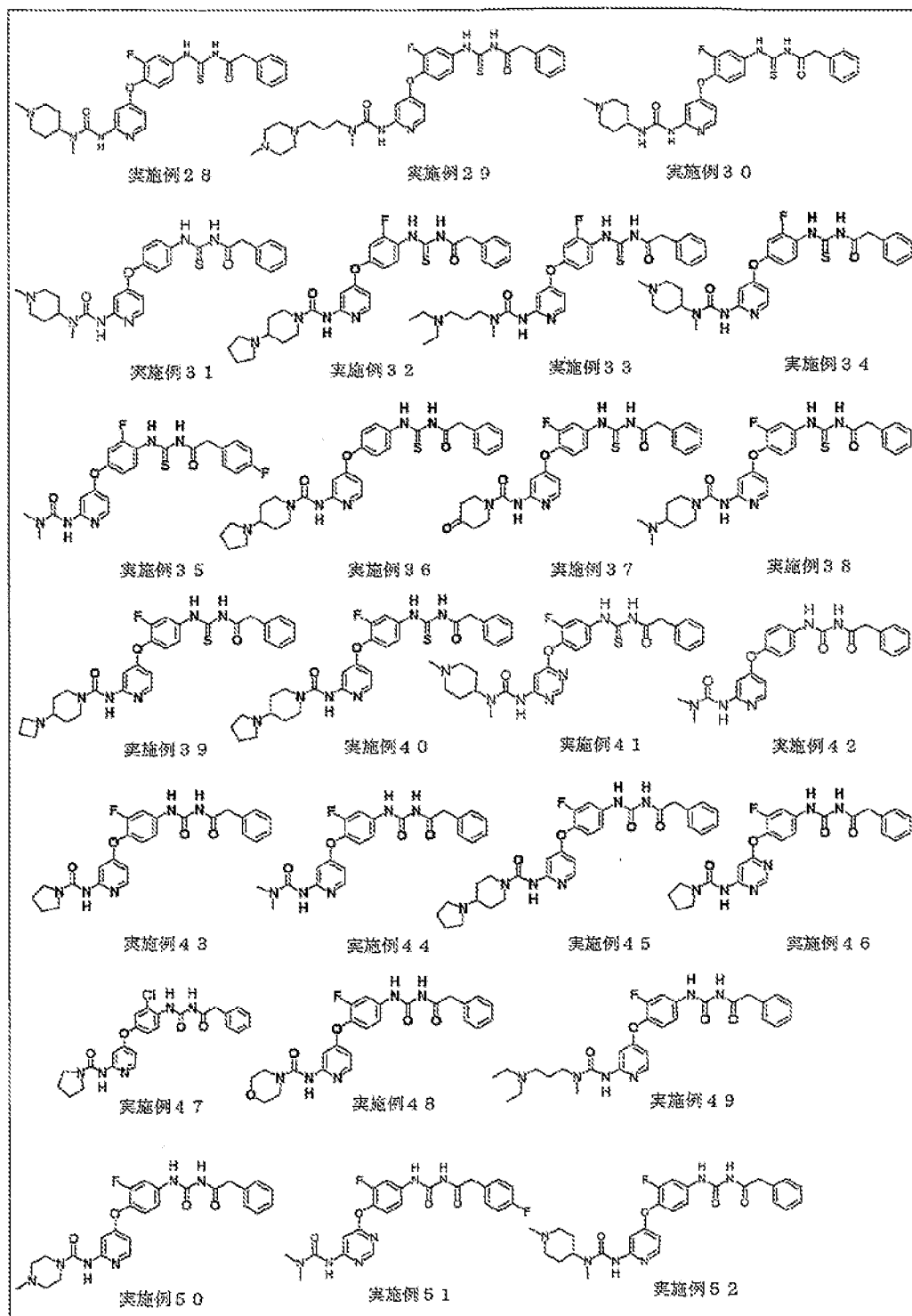
【表 13】



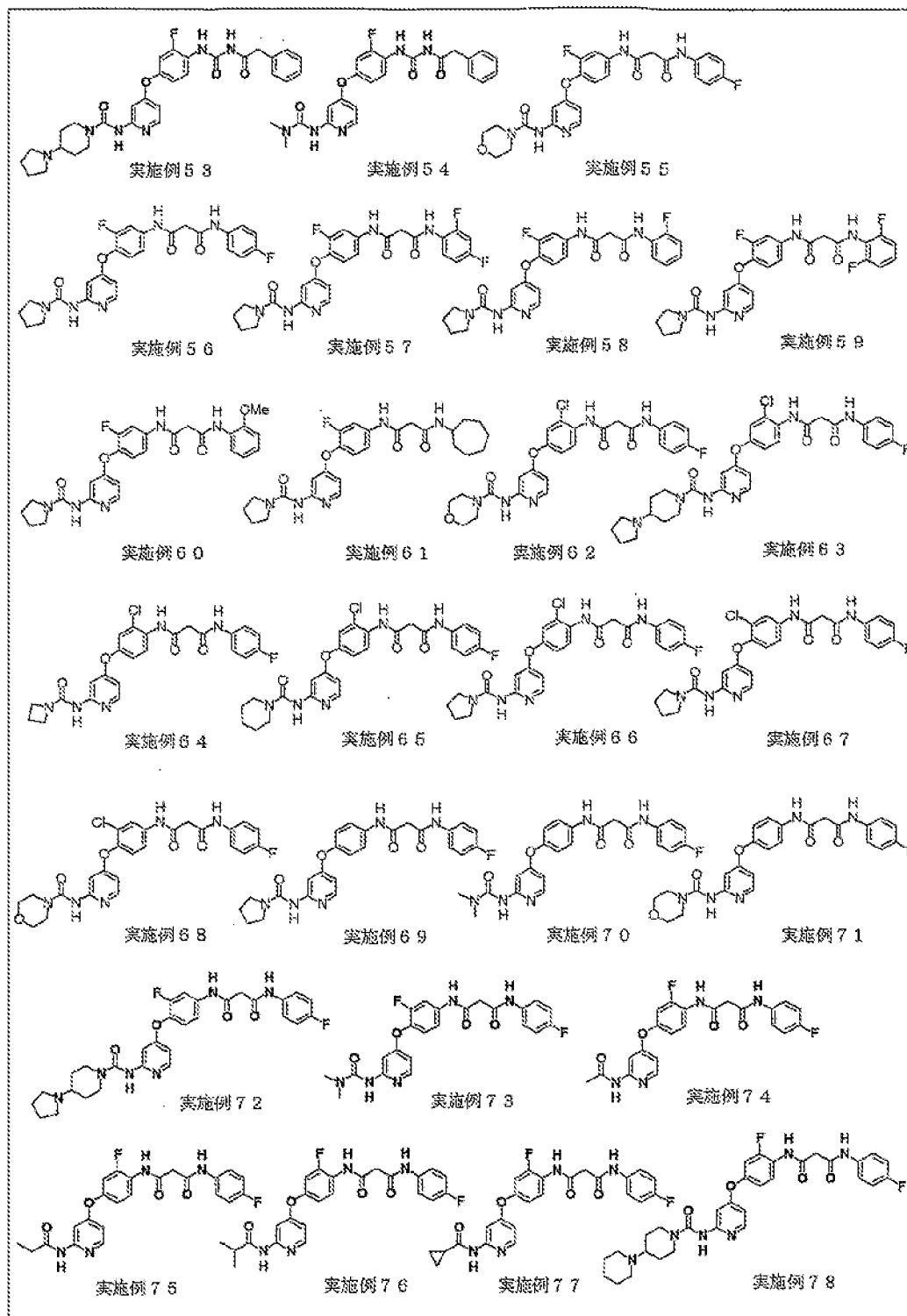
【表 1 4】



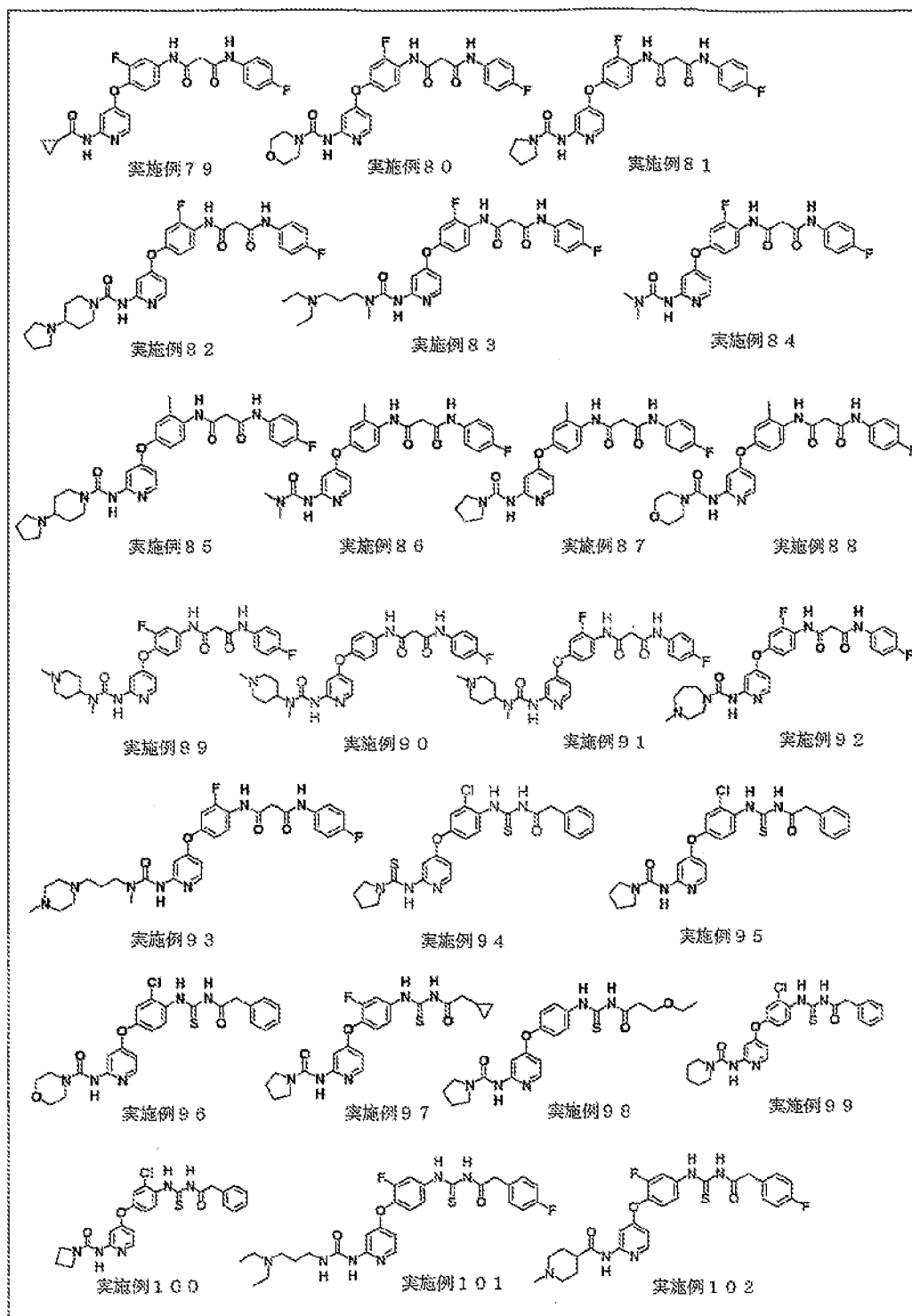
【表 15】



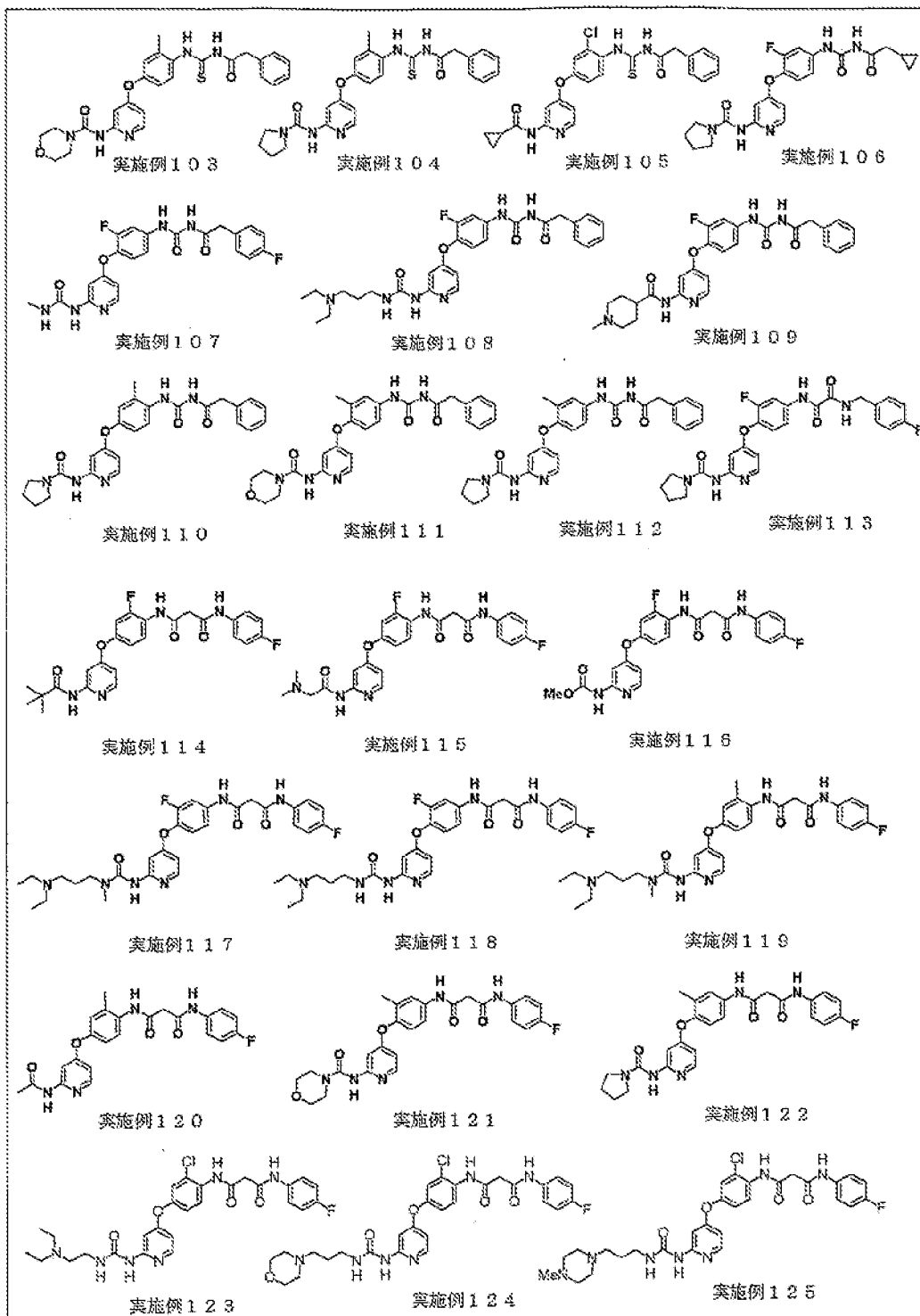
【表 16】



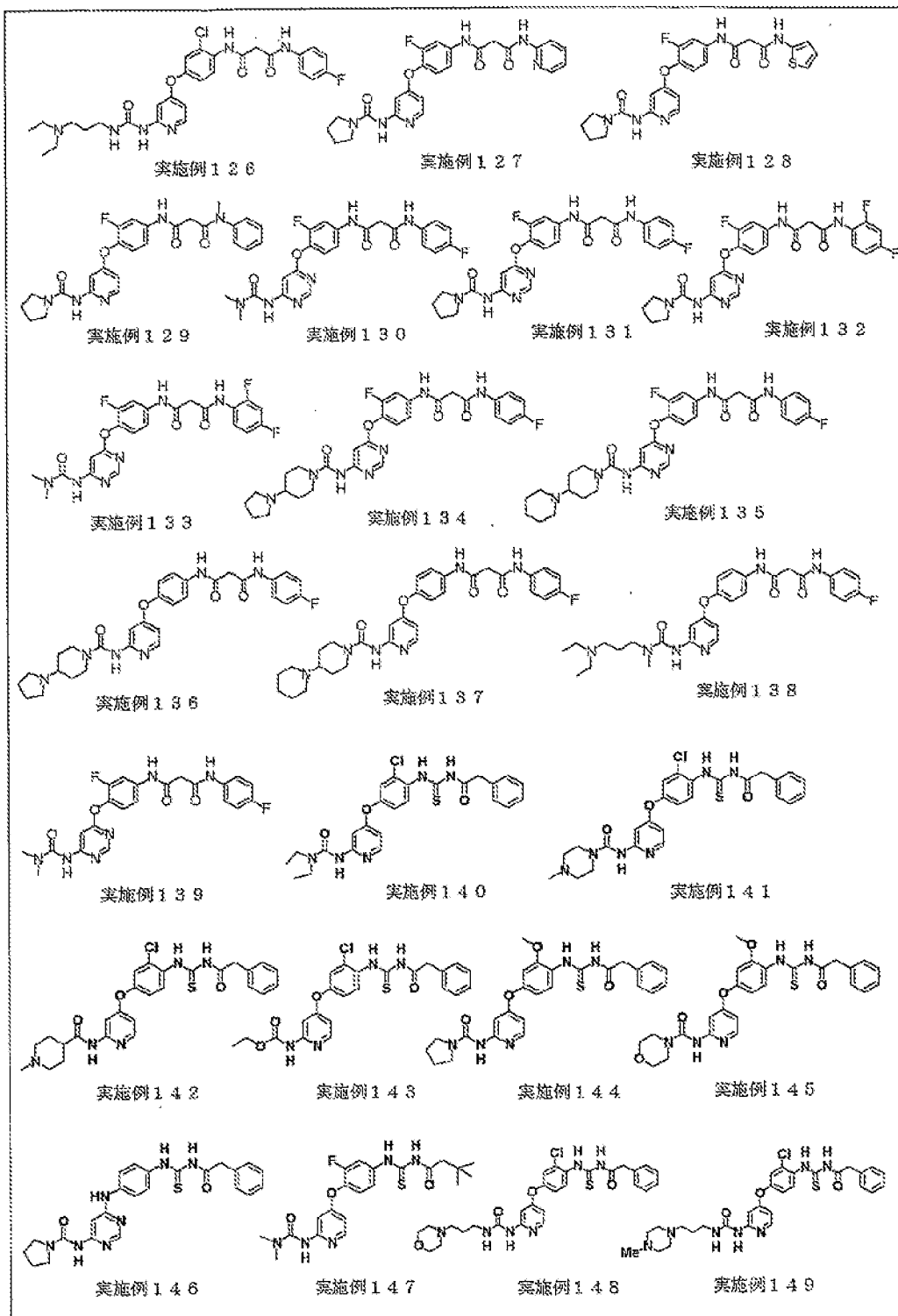
【表 17】



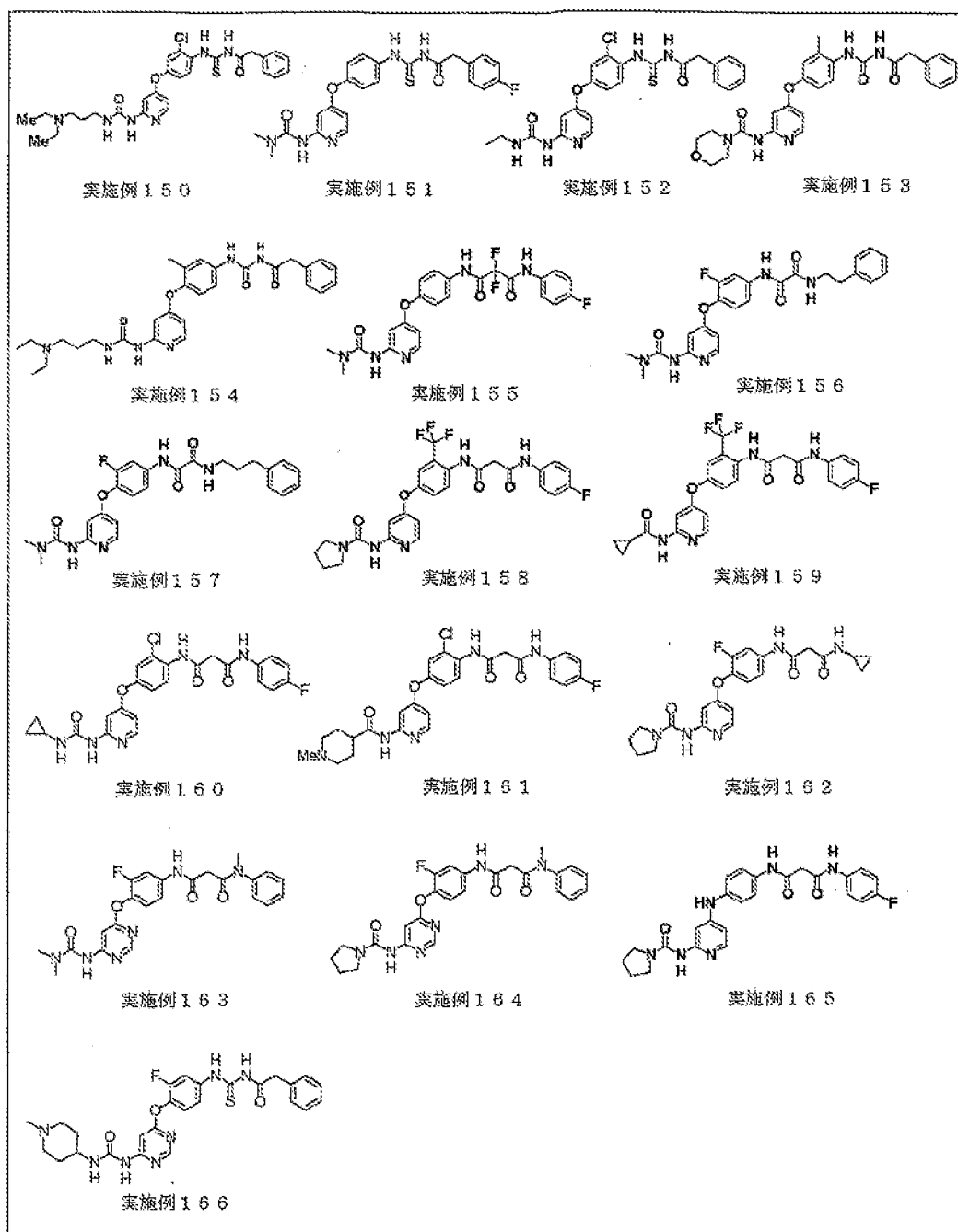
【表 18】



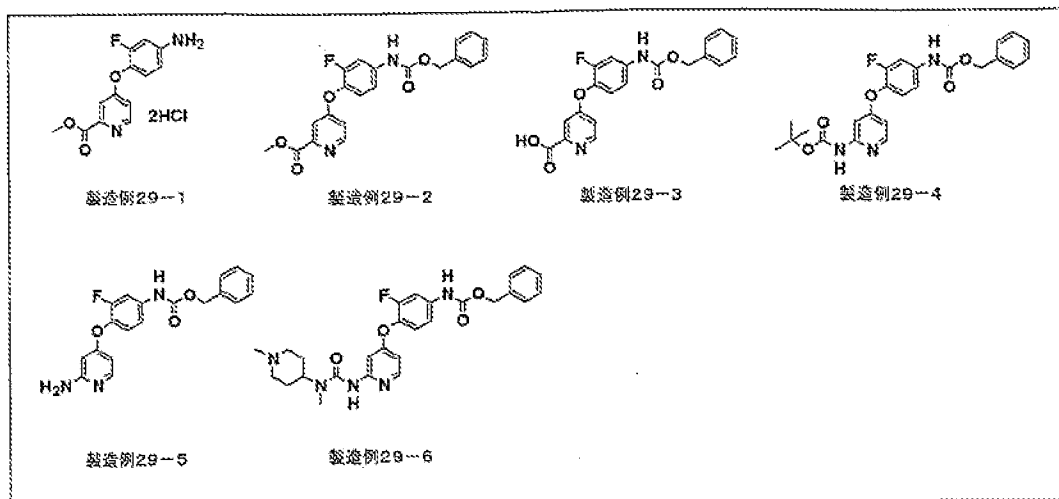
【表 19】



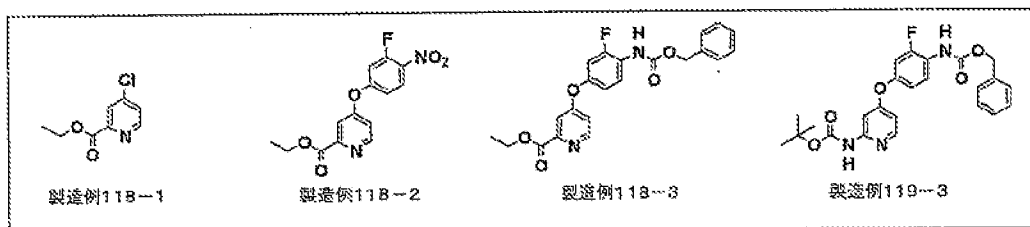
【表 20】



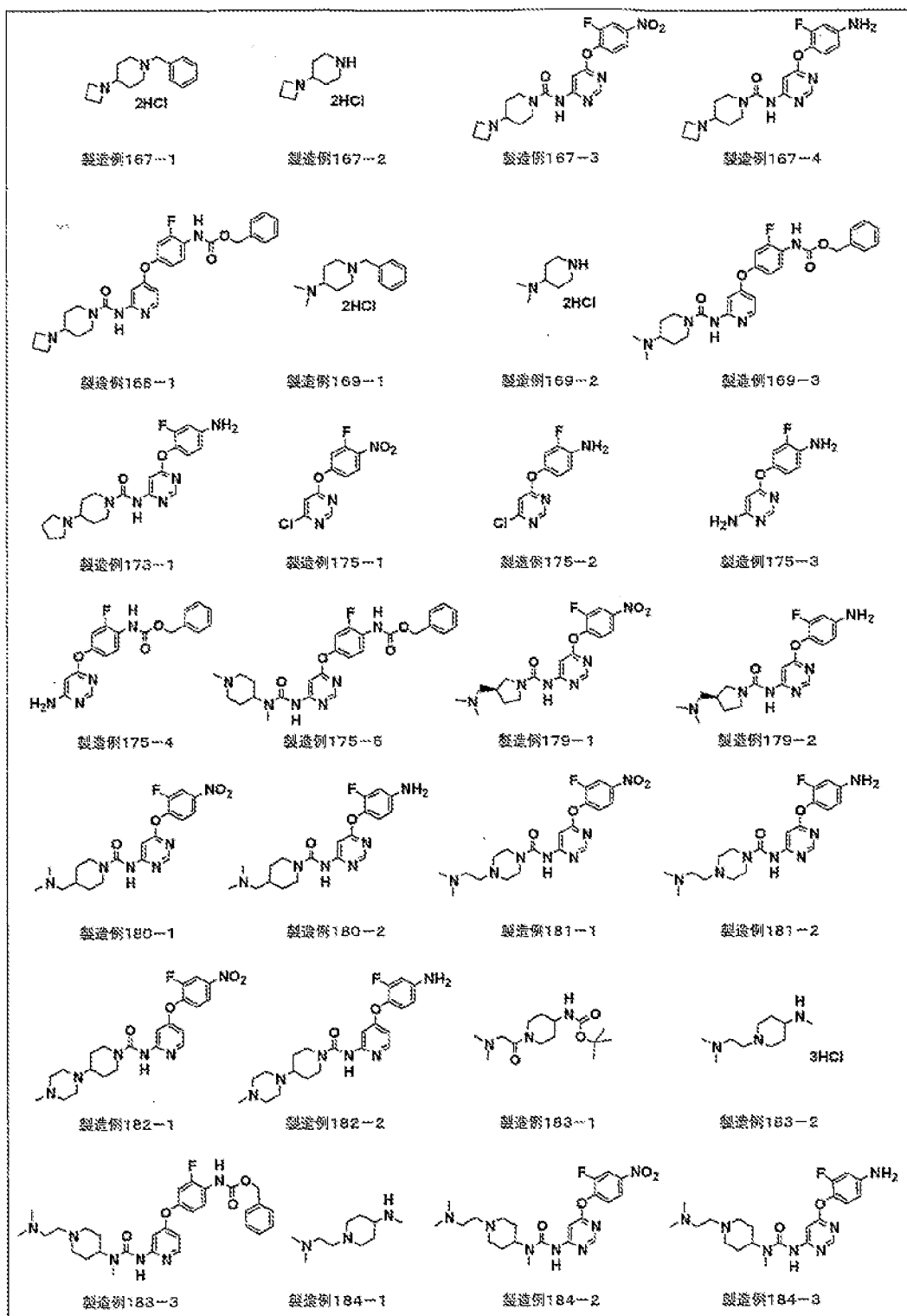
【表 2 1】



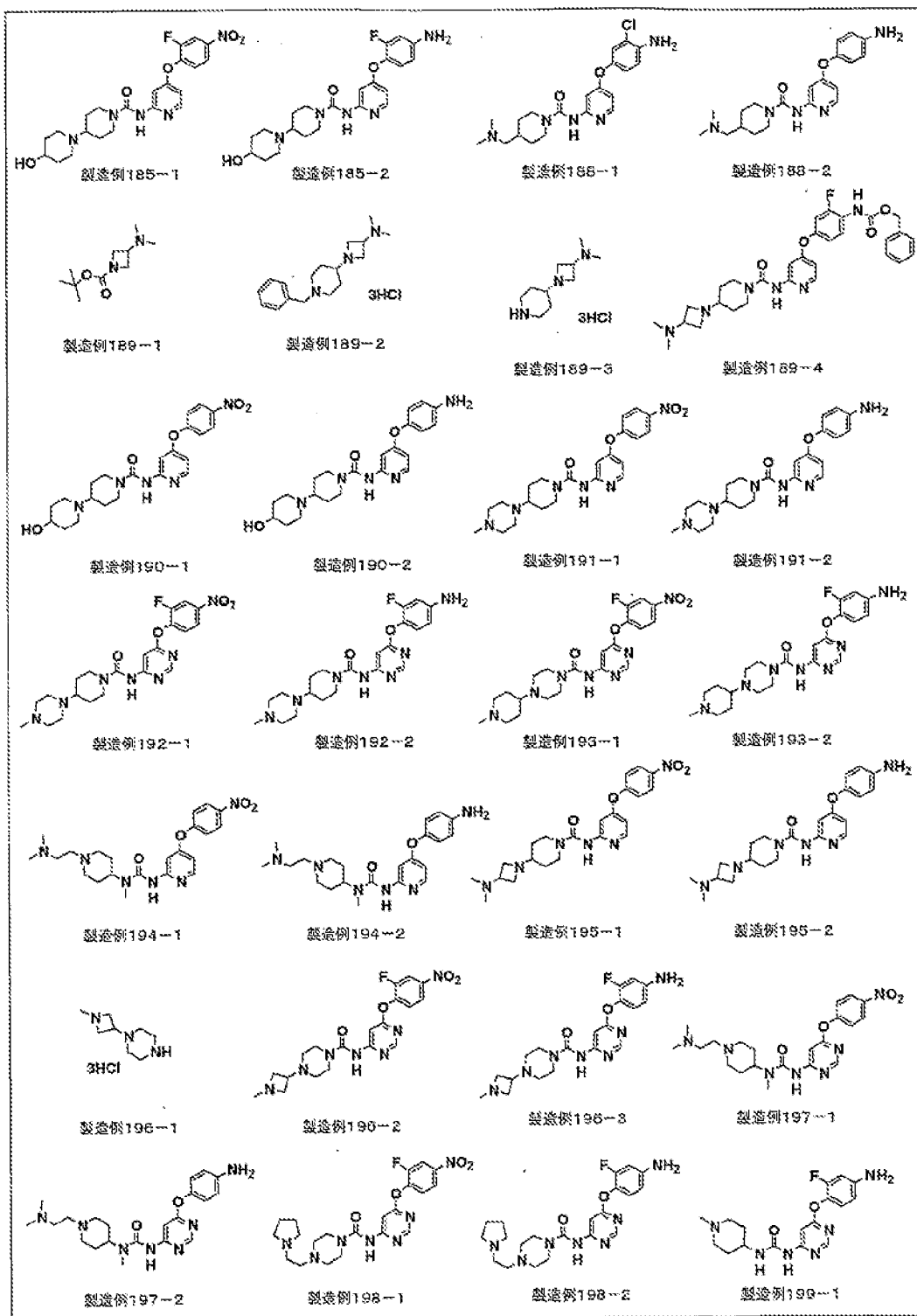
【表 2 2】



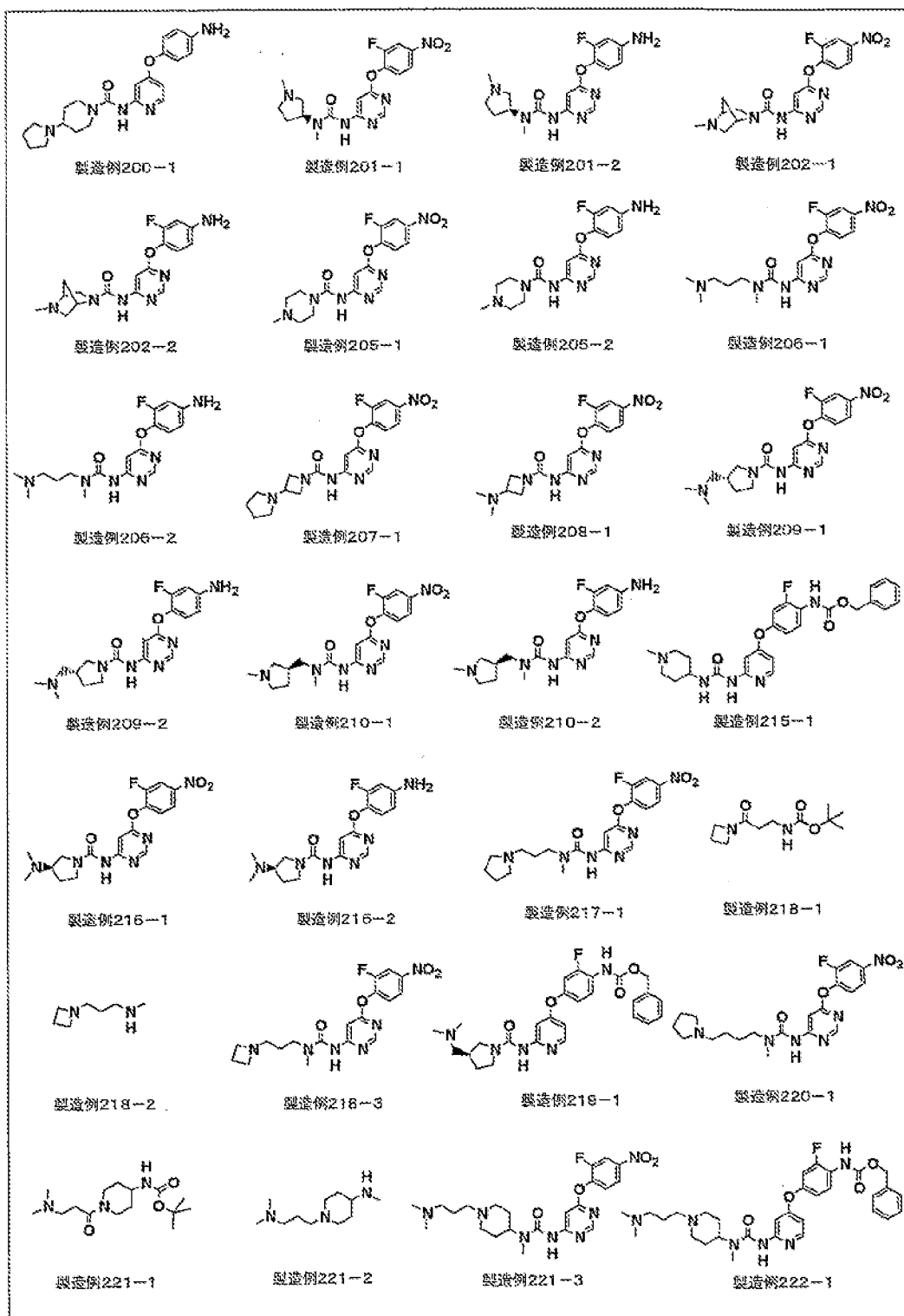
【表 2 3】



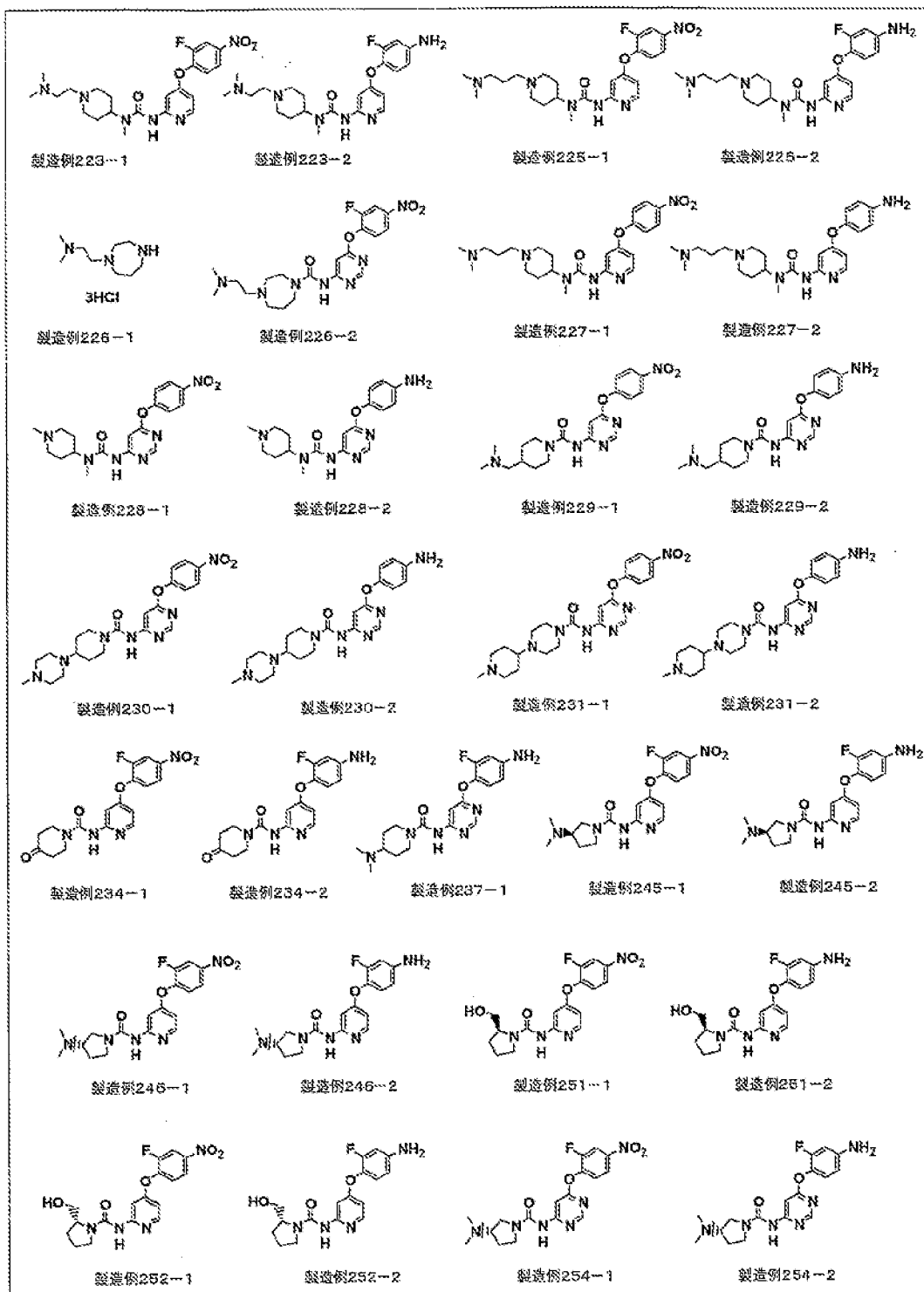
【表 24】



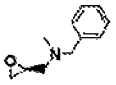
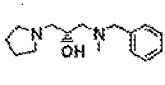
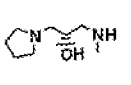
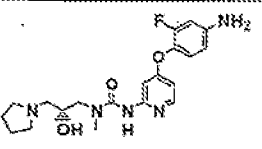
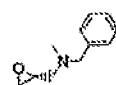
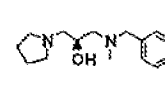
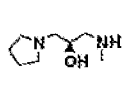
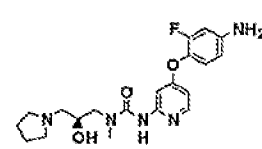
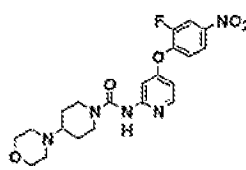
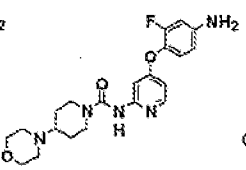
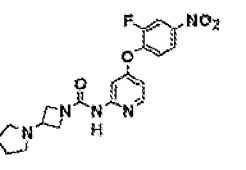
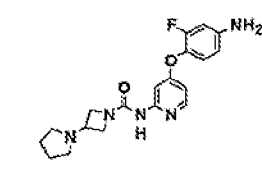
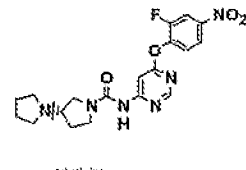
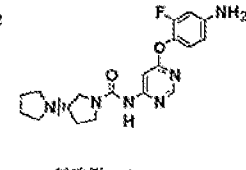
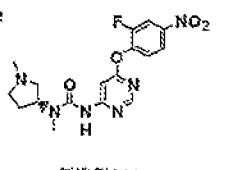
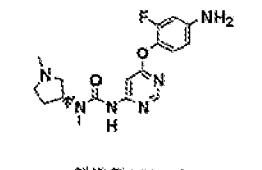
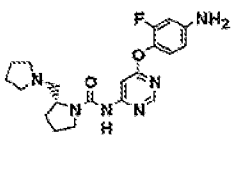
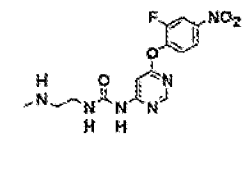
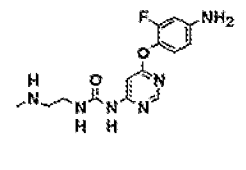
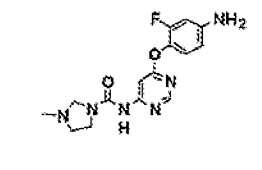
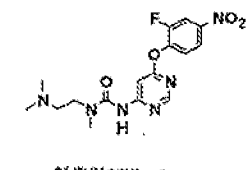
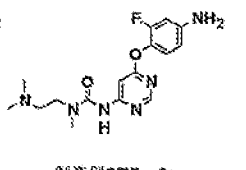
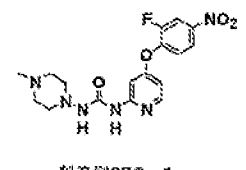
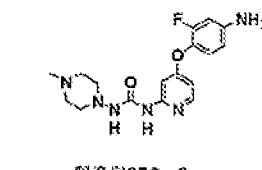
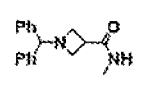
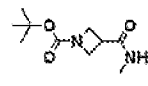
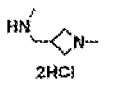
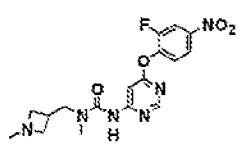
【表 25】



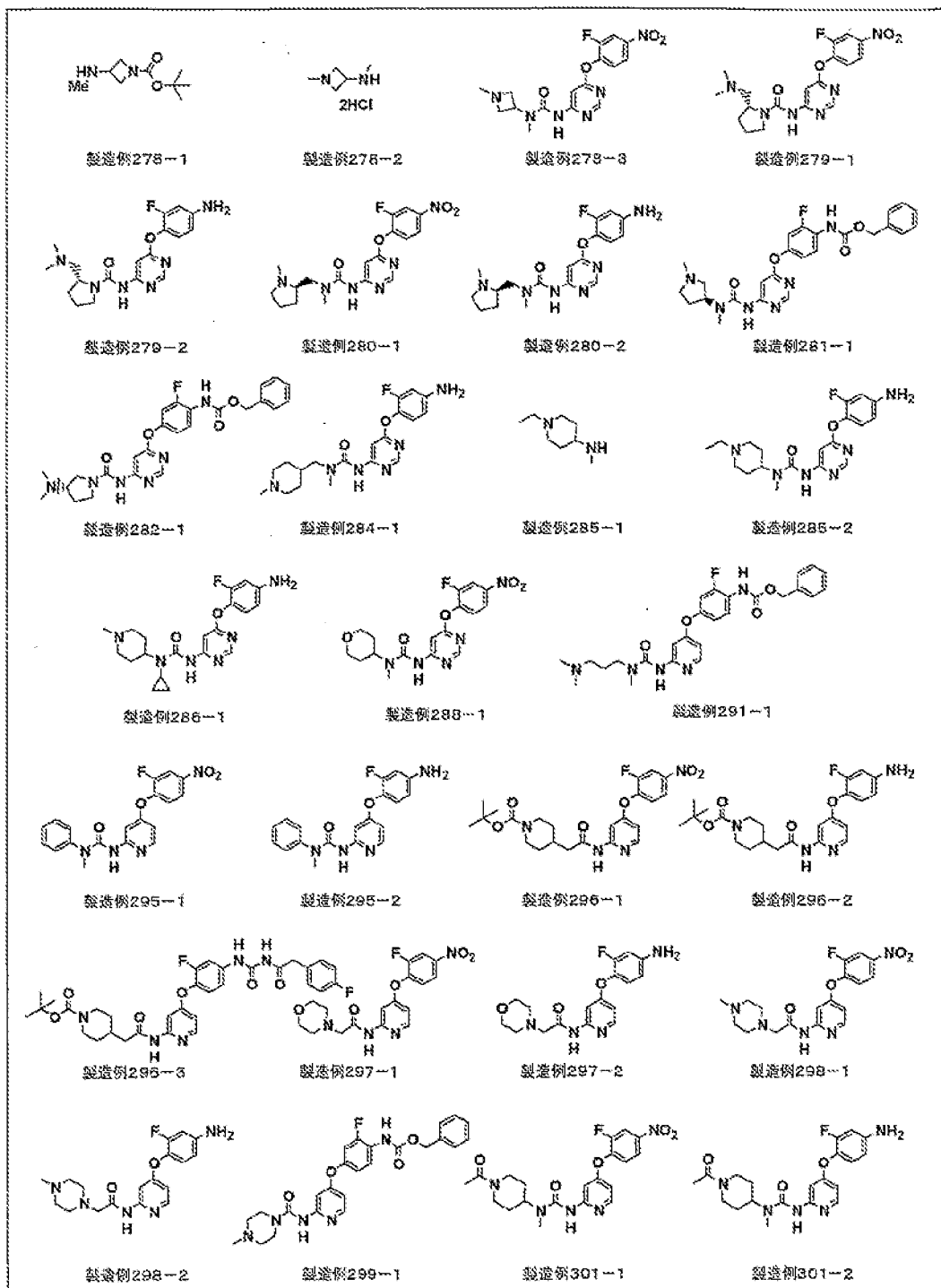
【表 26】



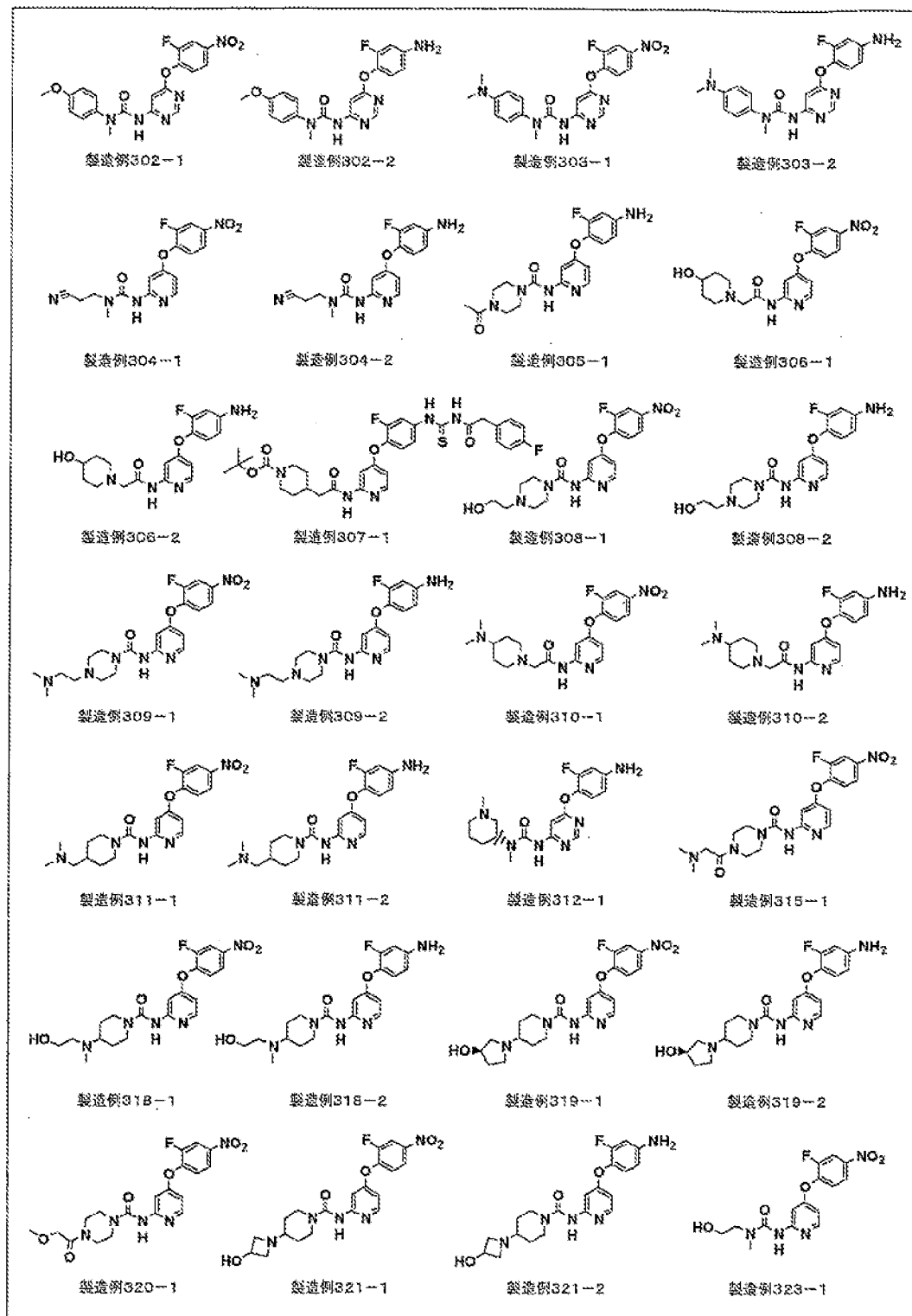
【表 27】

			
製造例255-1	製造例255-2	製造例255-3	製造例255-4
			
製造例256-1	製造例256-2	製造例256-3	製造例256-4
			
製造例258-1	製造例258-2	製造例261-1	製造例261-2
			
製造例267-1	製造例267-2	製造例268-1	製造例268-2
			
製造例272-1	製造例273-1	製造例273-2	製造例273-3
			
製造例275-1	製造例275-2	製造例276-1	製造例276-2
			
製造例277-1	製造例277-2	製造例277-3	製造例277-4

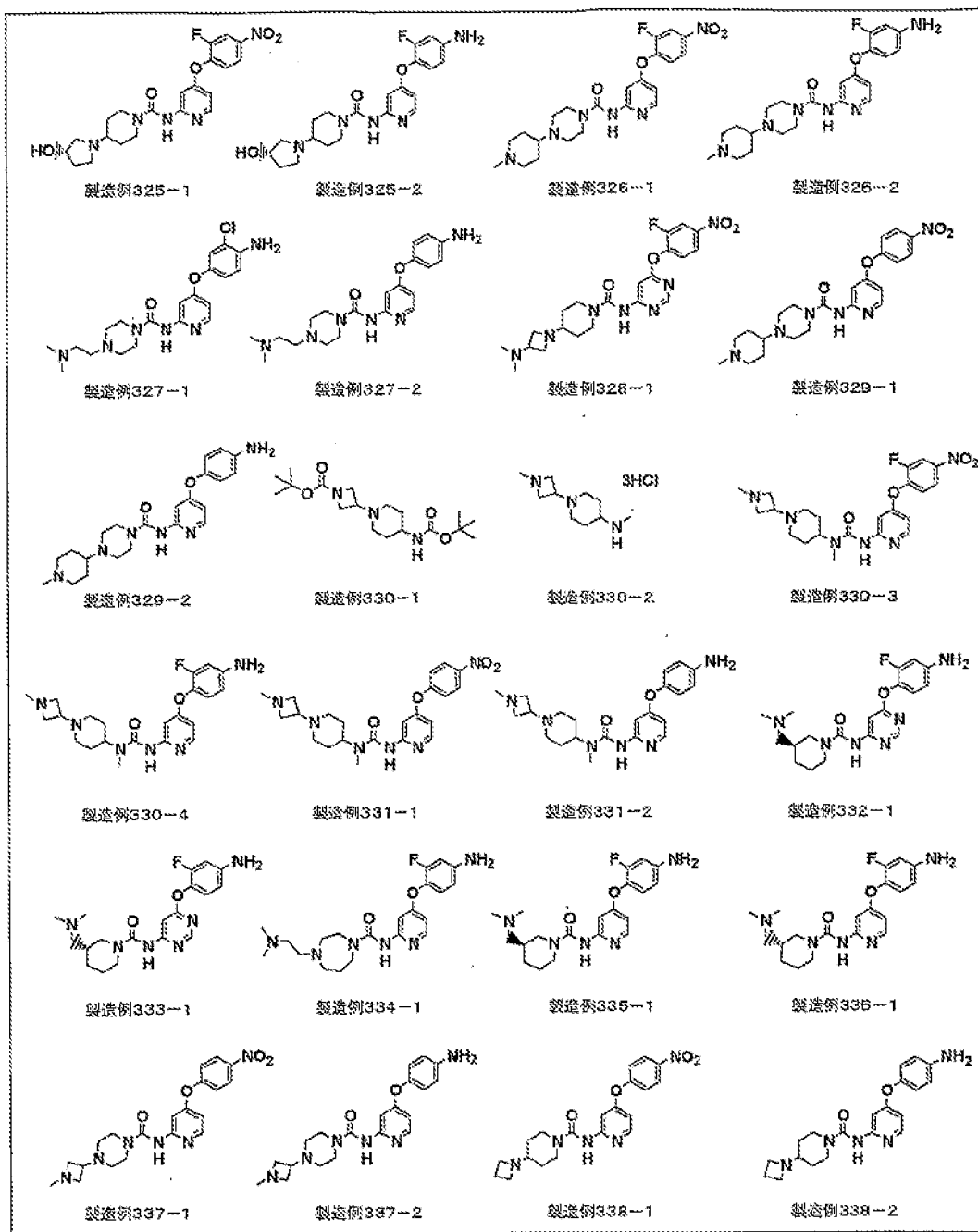
【表 28】



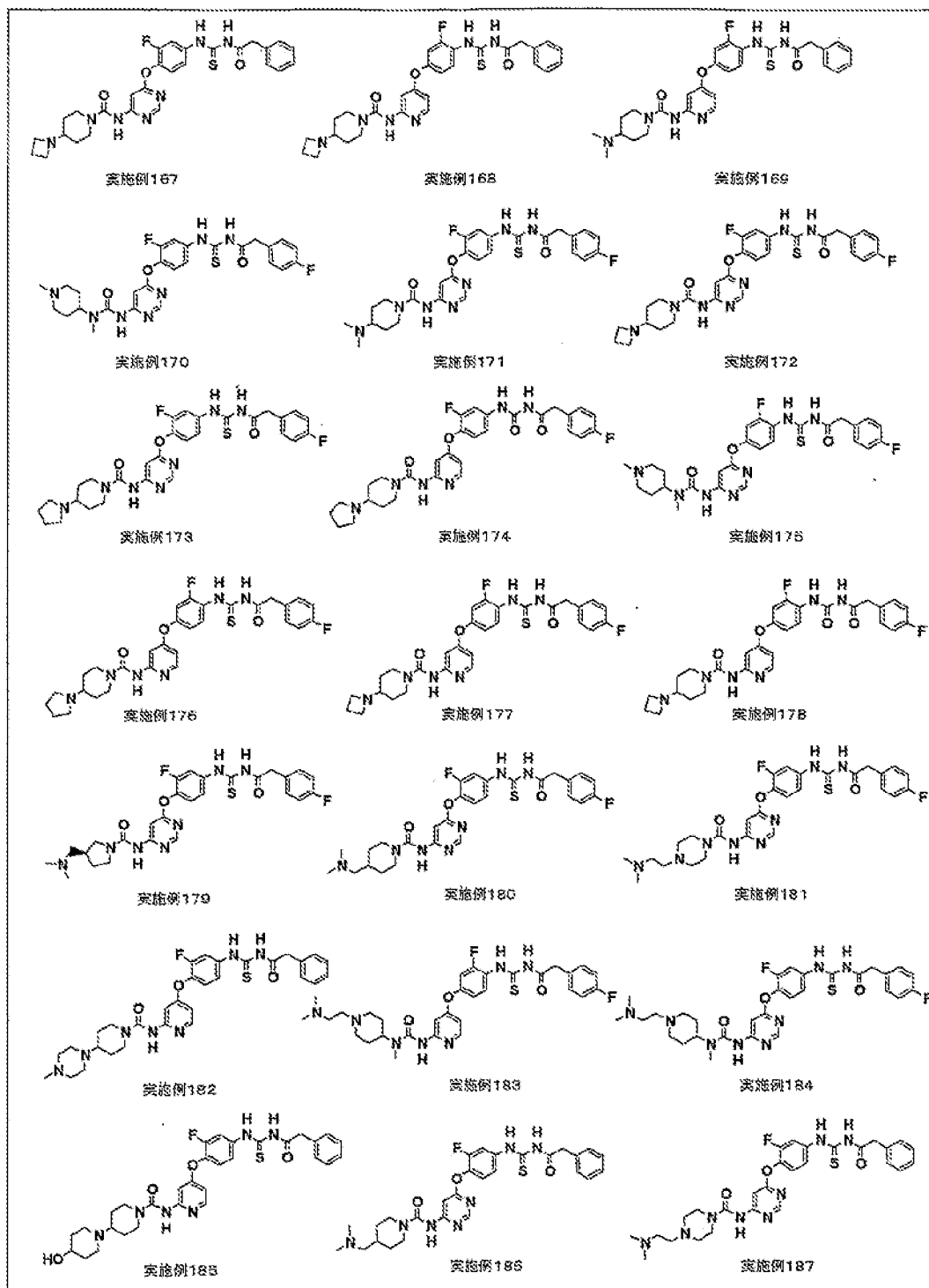
【表 2 9】



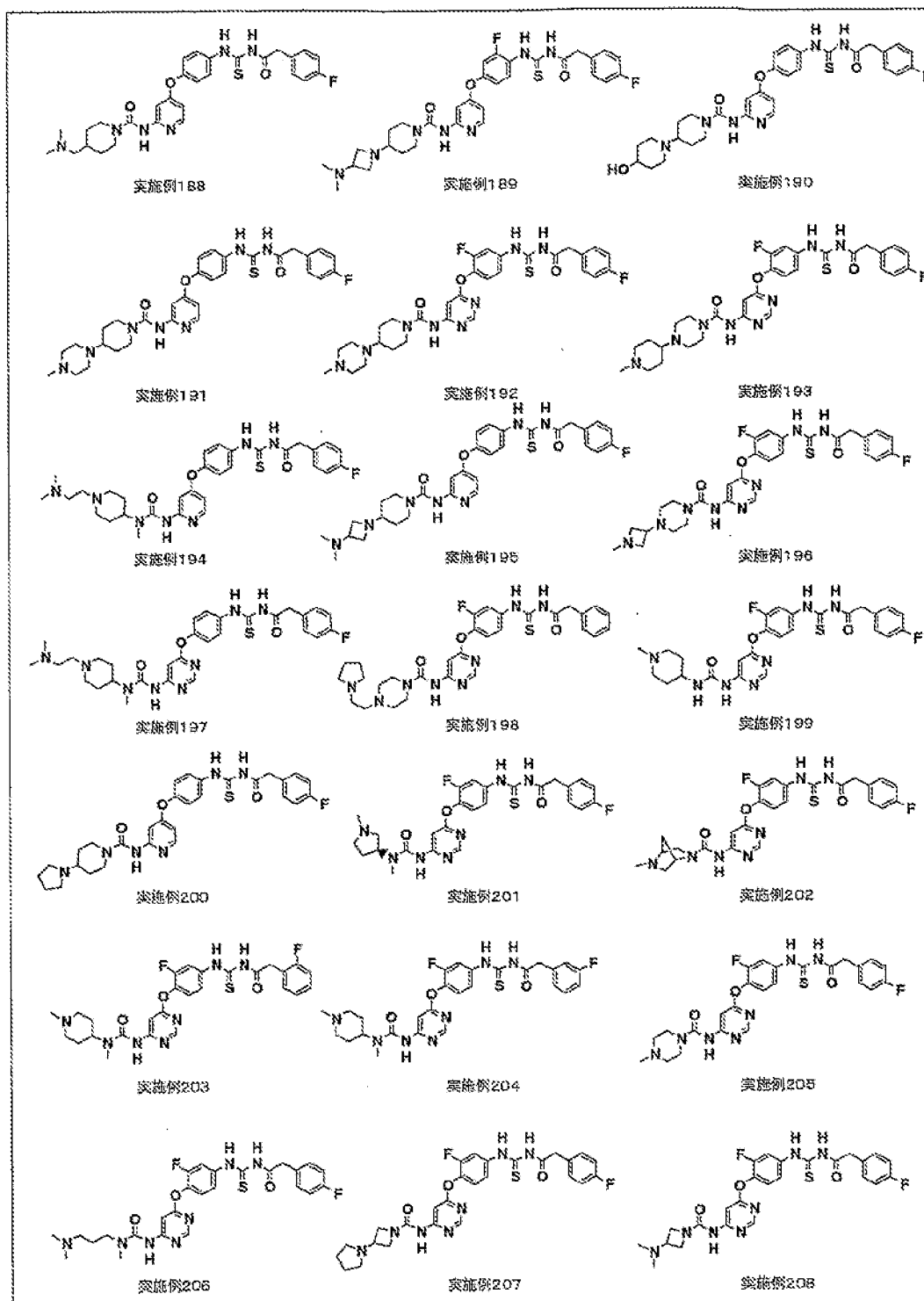
【表 30】



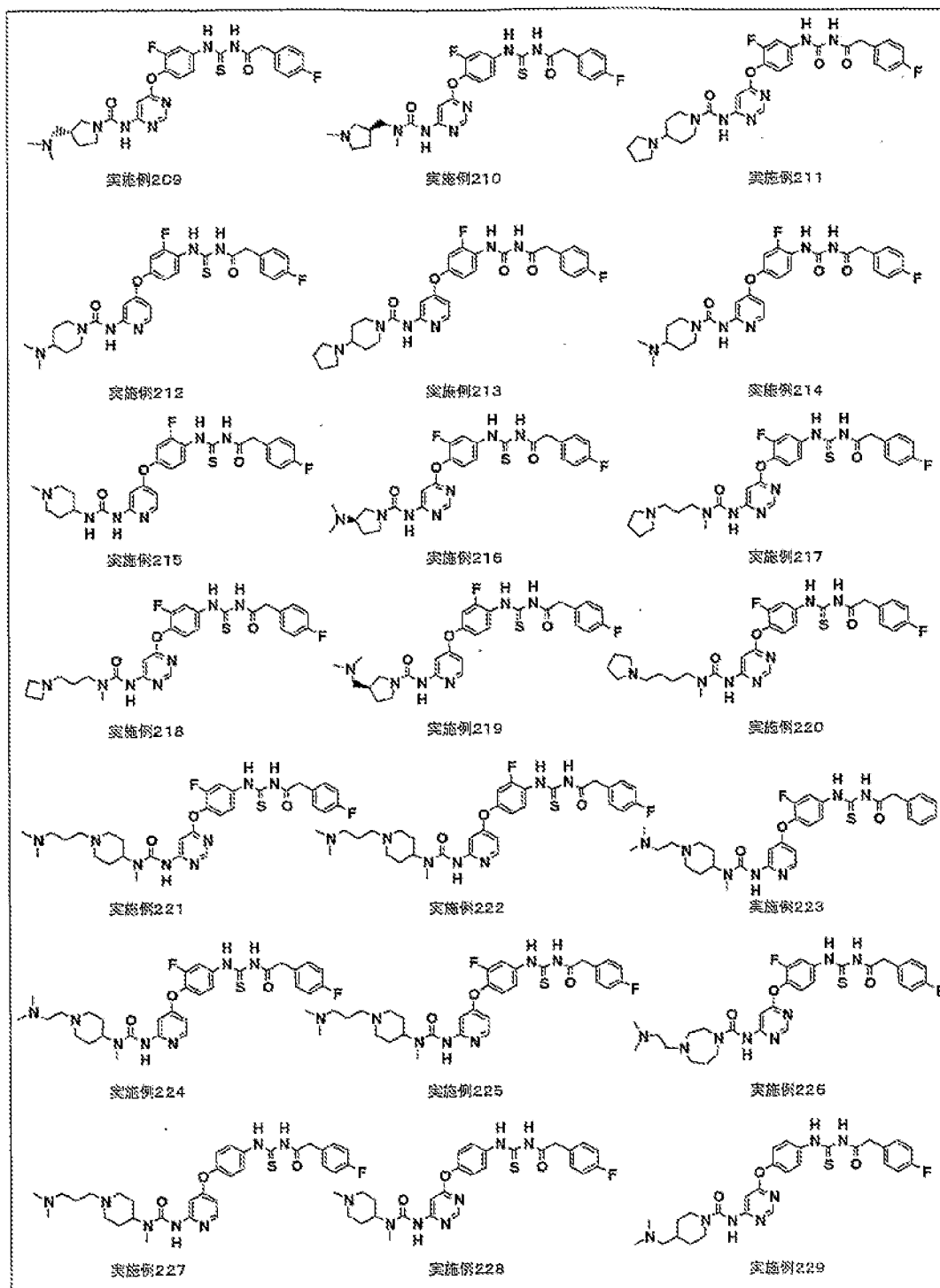
【表 31】



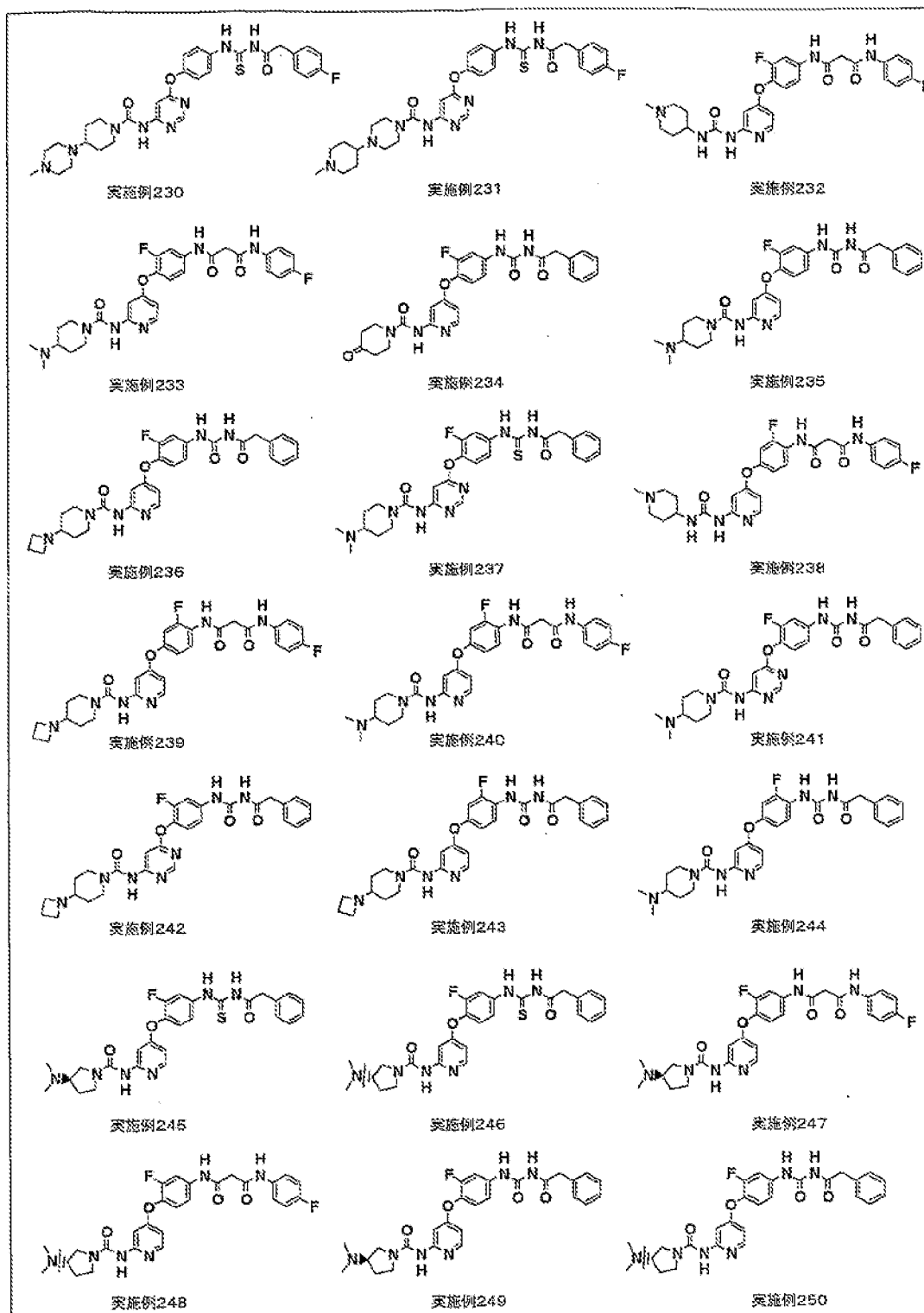
【表 3 2】



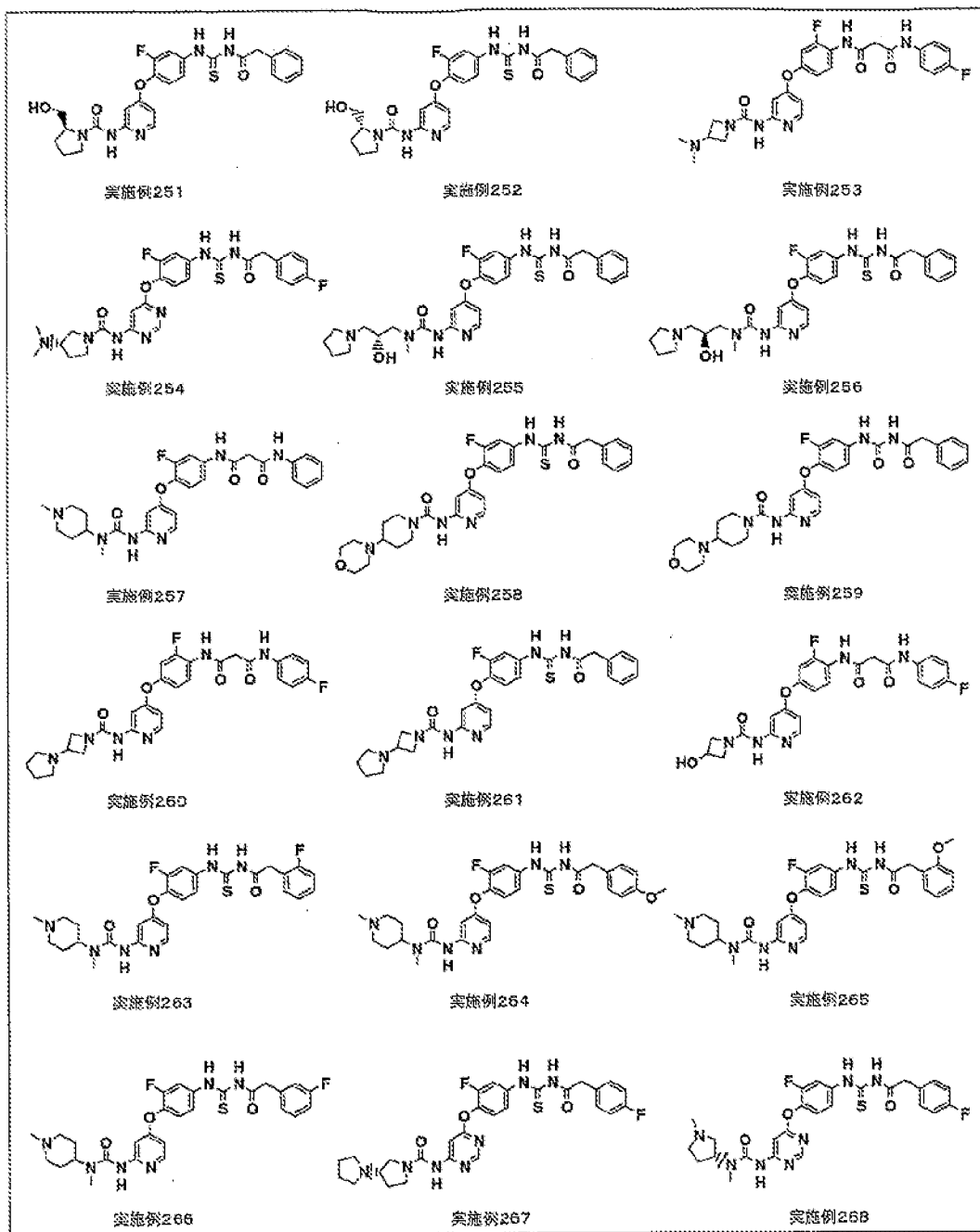
【表 3 3】



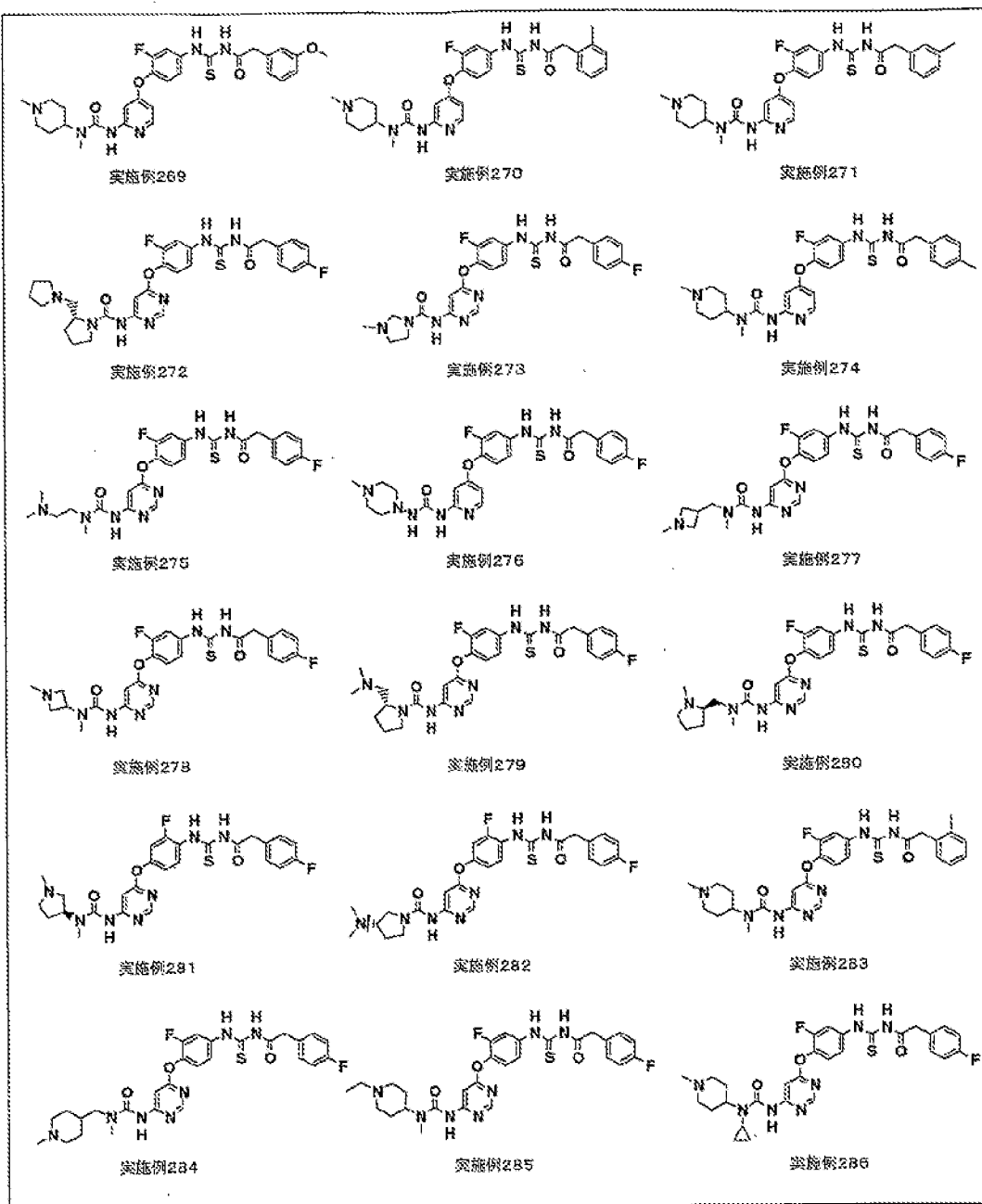
【表 3 4】



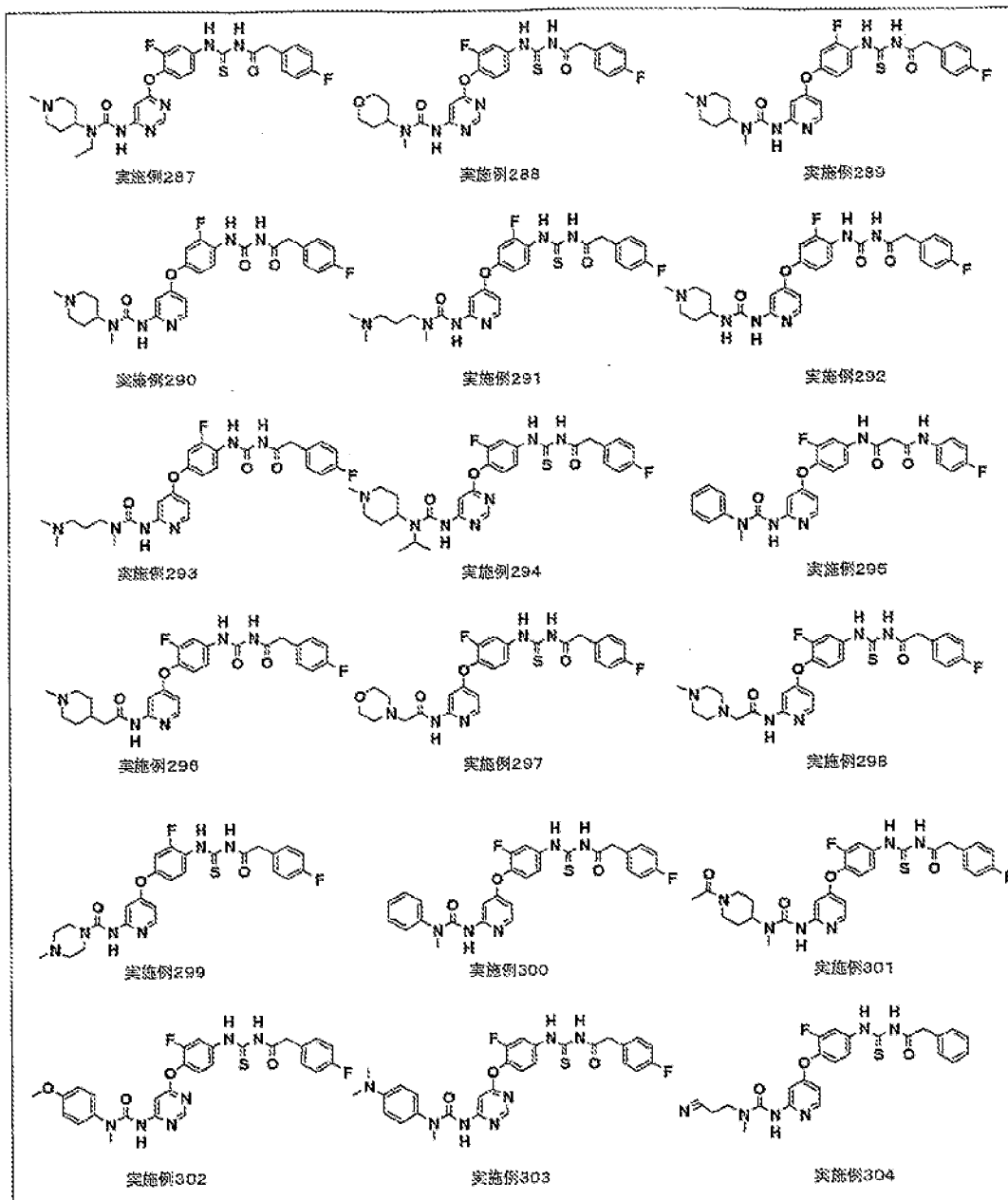
【表 35】



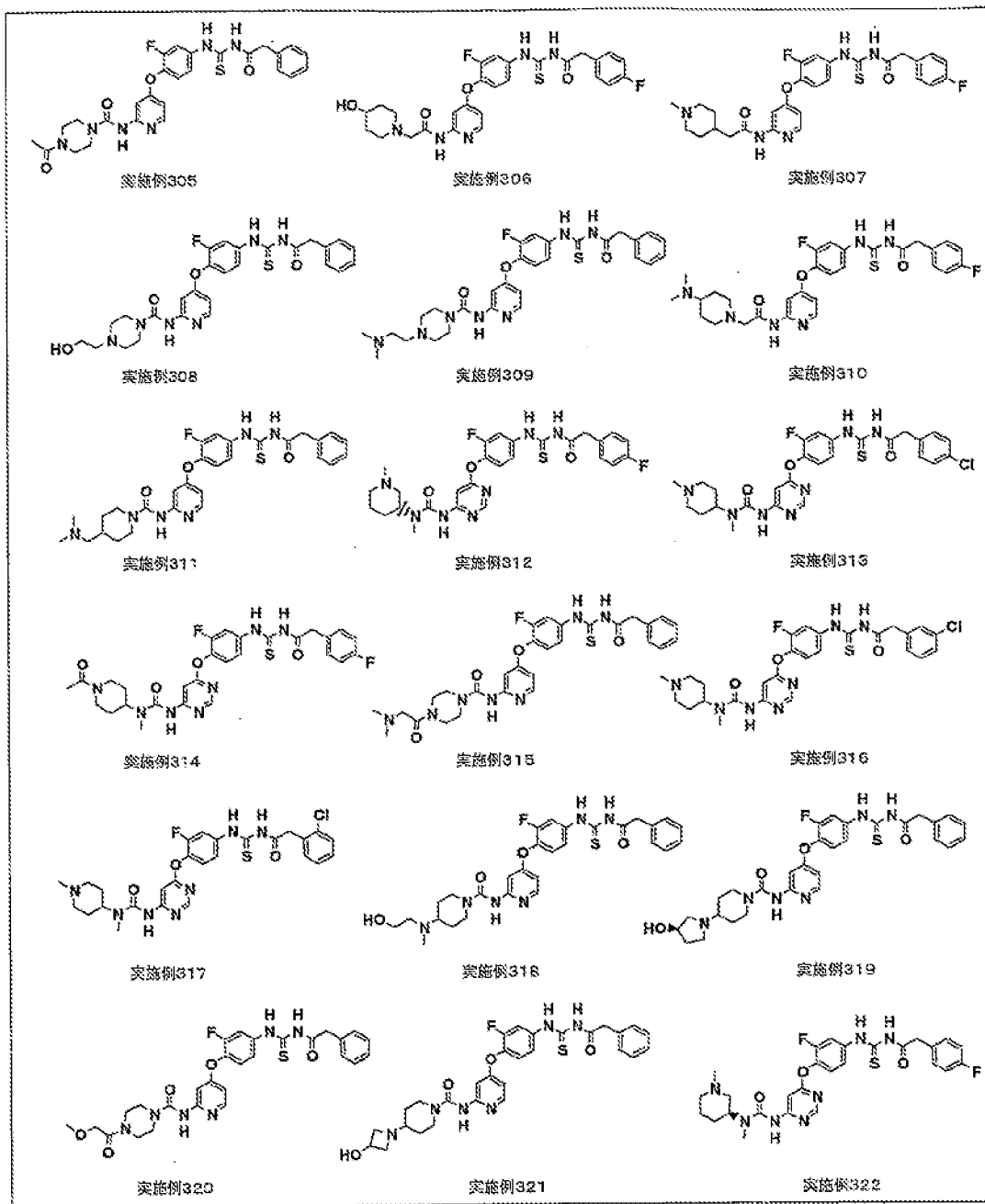
【表 3 6】



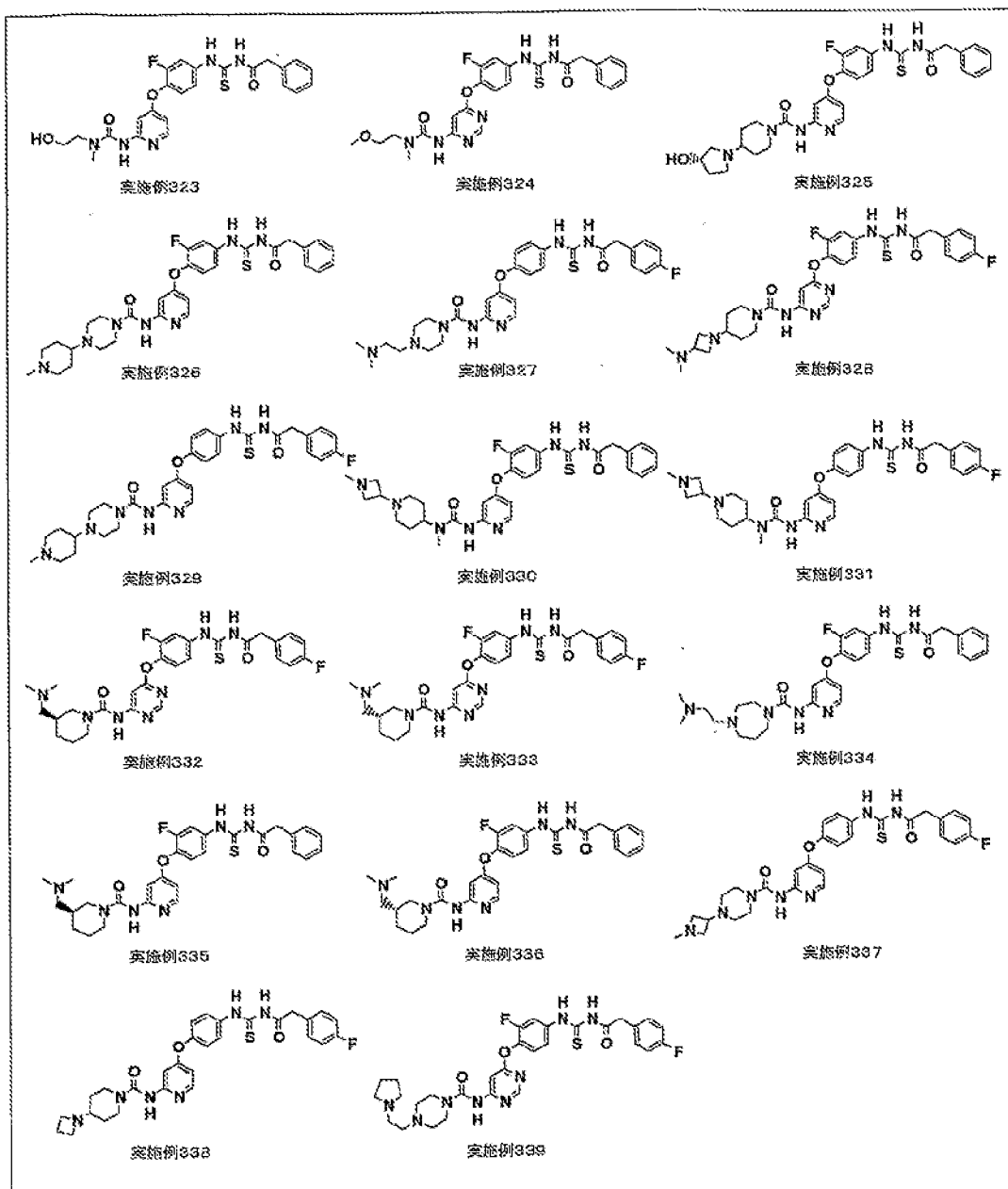
【表 37】



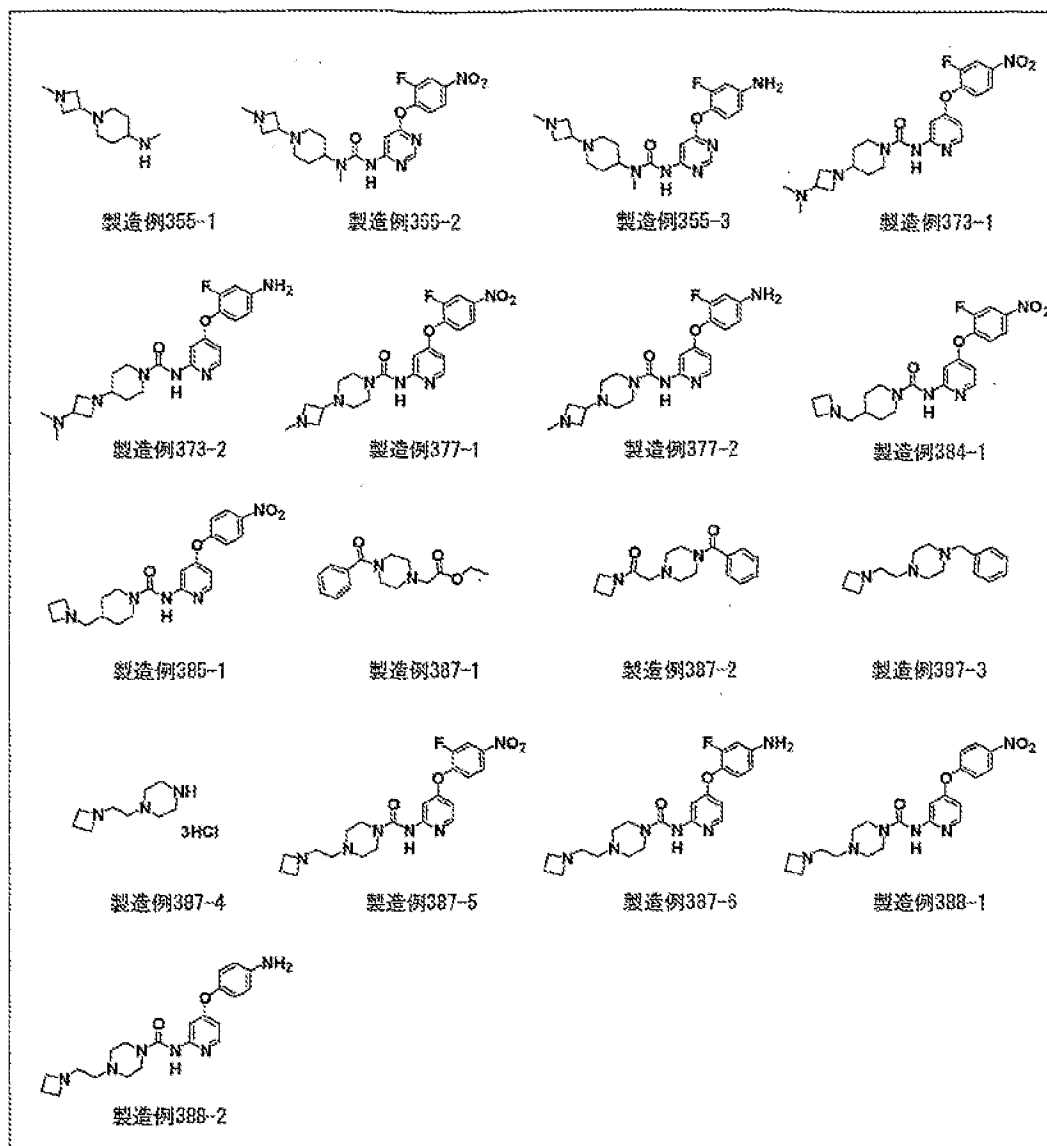
【表 38】



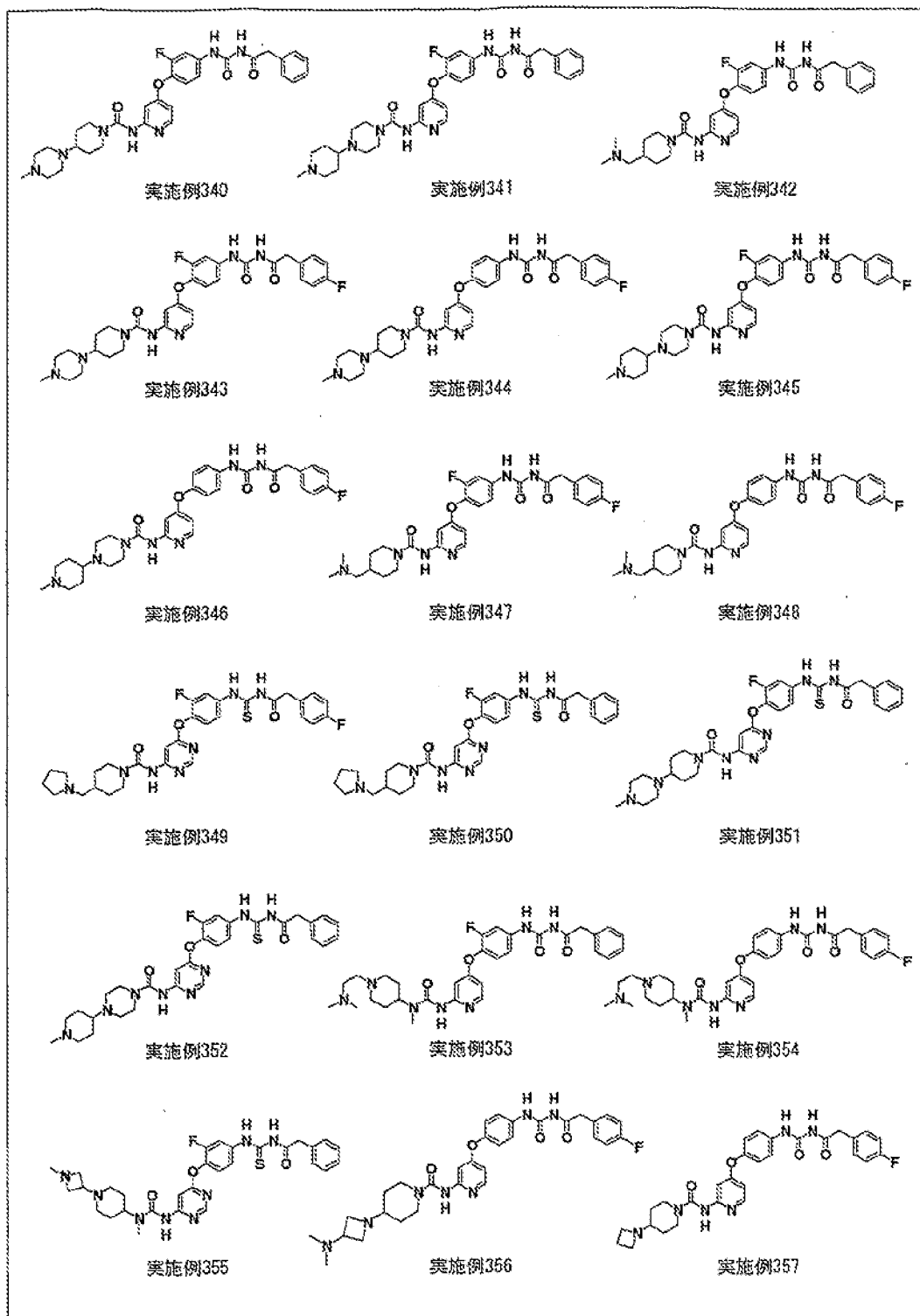
【表 39】



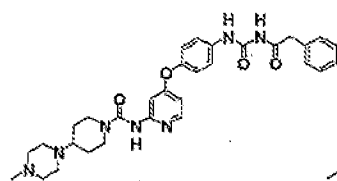
【表 40】



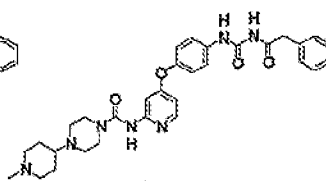
【表 4 1】



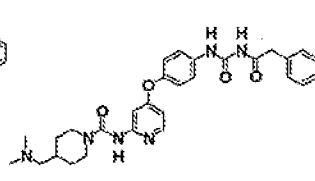
【表 4 2】



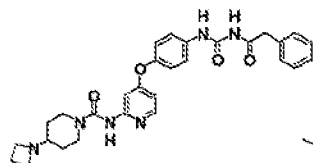
实施例359



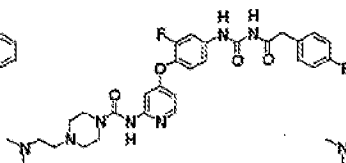
实施例359



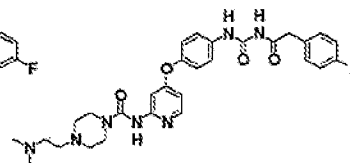
实施例360



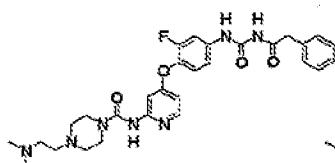
实施例361



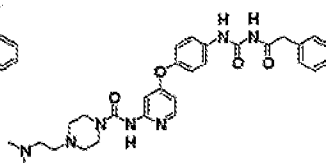
实施例362



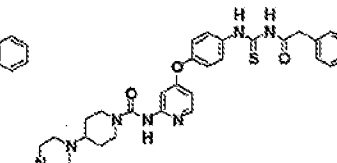
实施例363



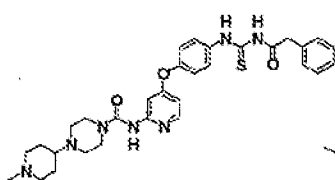
实施例354



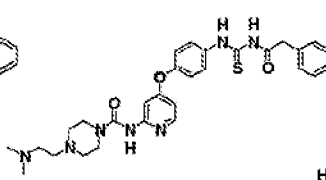
实施例365



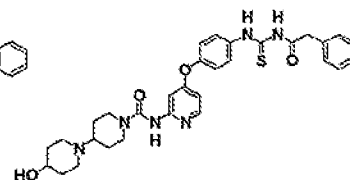
实施例366



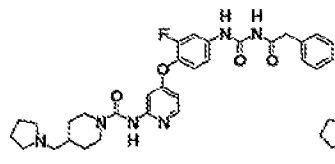
实施例367



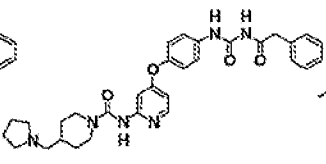
实施例368



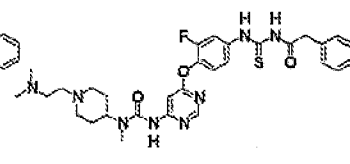
实施例369



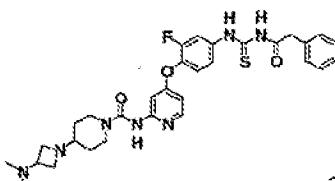
实施例370



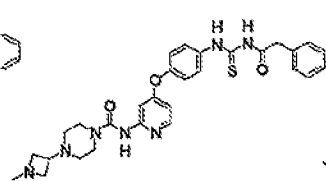
实施例371



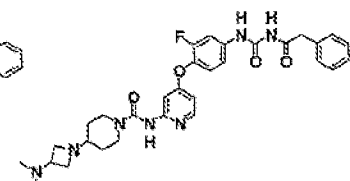
实施例372



实施例373

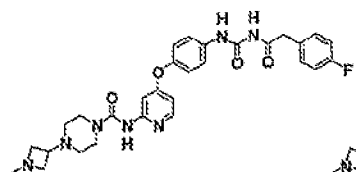


实施例374

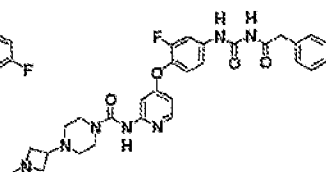


实施例375

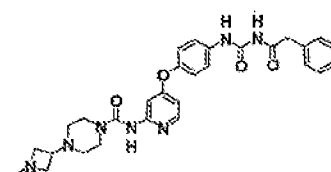
【表 4 3】



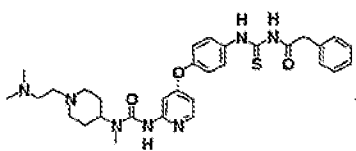
实施例376



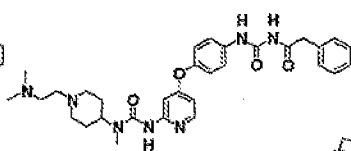
实施例377



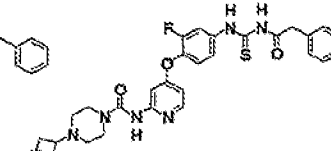
实施例378



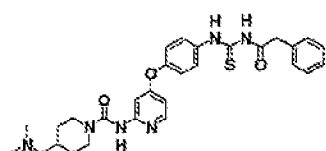
实施例379



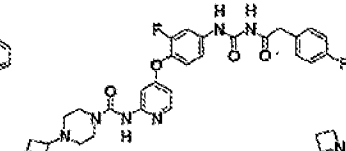
实施例380



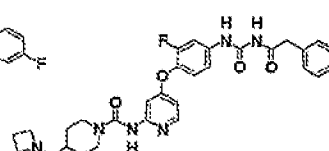
实施例381



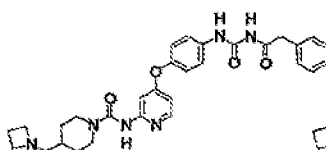
实施例382



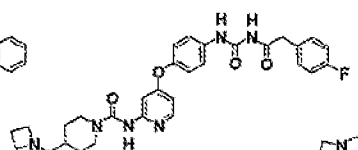
实施例383



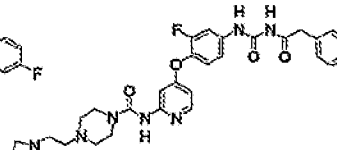
实施例384



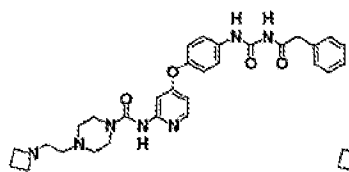
实施例385



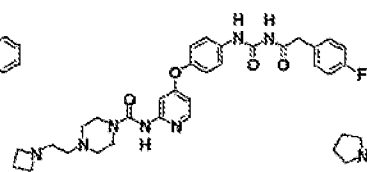
实施例386



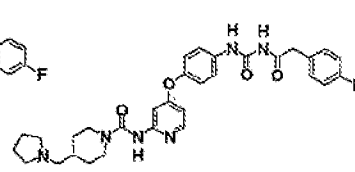
实施例387



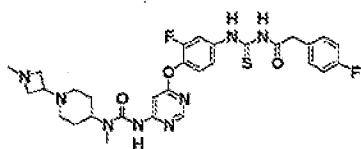
实施例388



实施例389

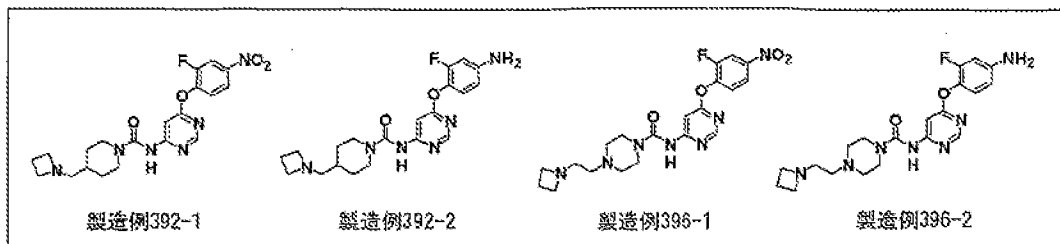


实施例390

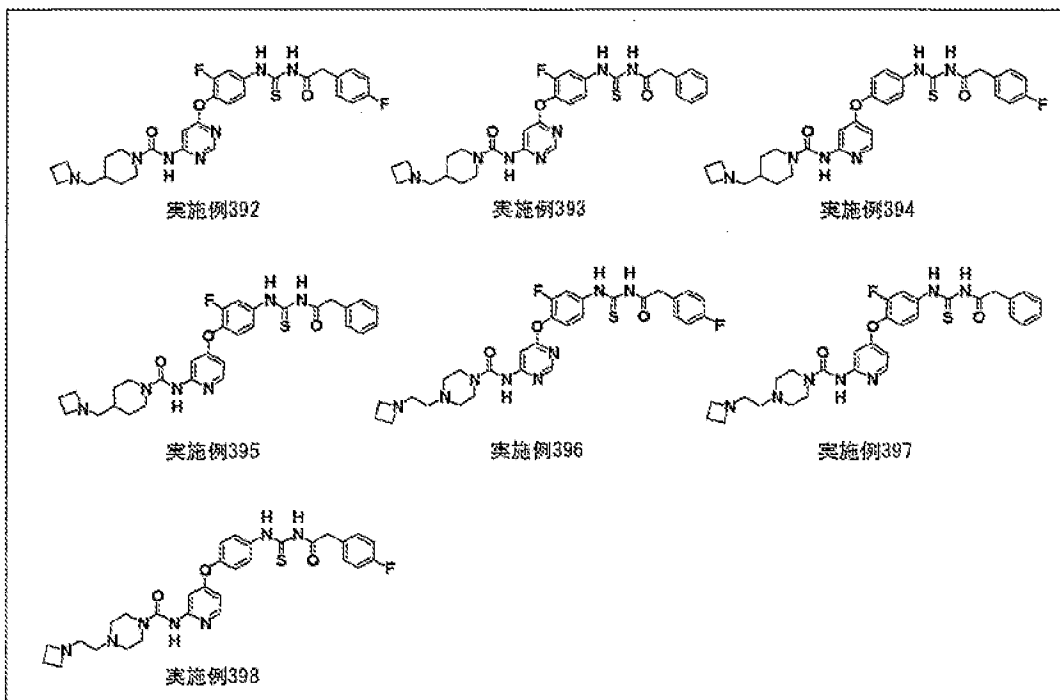


吳施例391

【表 4 4】



【表 4 5】

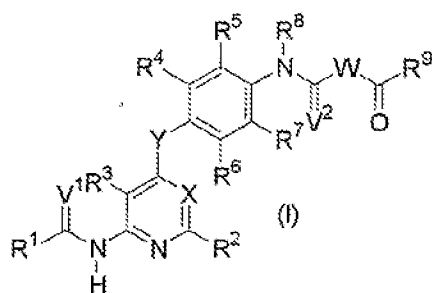


5 産業上の利用可能性

本発明に係る化合物は、優れたHGF R阻害作用を有し、膀胱癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍および卵巣癌など種々の腫瘍に対する抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌転移抑制剤として有用である。

請求の範囲

1. 一般式



- (式中、 R^1 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{1-6} アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基または式 $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 R^{11a} および R^{11b} は、同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{1-6} アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 R^{11a} および R^{11b} は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群a]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキシ基。

[置換基群b]

- C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-6} アルケニルオキシ基、 C_{3-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-10} シクロアルコキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、5～10員ヘテロアリールオキシ基、4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{3-6} アルケニルチオ基、 C_{3-6} アルキニルチオ基、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基、 C_{6-10} アリールチオ基、5～10員ヘテロアリールチオ基、4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式 $-T^1-T^2-T^3$

(式中、 T^1 は、単結合または C_{1-6} アルキレン基を意味する。

T^2 は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-C(=O)-O-$ で表される基、式 $-O-C(=O)-$ で表される基、式 $-SO_2-O-$ で表される基、式 $-O-SO_2-$ で表される基、式 $-NR^{T^1}-$ で表される基、式 $-C(=O)-NR^{T^1}-$ で表される基、式 $-NR^{T^1}-C(=O)-$ で表される基、式 $-SO_2-NR^{T^1}-$ で表される基または式 $-NR^{T^1}-SO_2-$ で表される基を意味する。

T^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{5-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

R^{T^1} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基からなり、上記各基は、下記置換基群cから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群c]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキルチオ基。)で表される基を意味する。

ただし、 R^1 は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

R^2 および R^3 は、水素原子を意味する。

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、式 $-CO-R^{12}$ (式中、 R^{12} は、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_1

—₆アルキルアミノ基またはジ—C₁₋₆アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。

R⁹は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。

5 R⁹は、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基、3～10員非芳香族ヘテロ環C₁₋₆アルキル基または式—NR^{11a}R^{11b} (式中、R^{11a}およびR^{11b}は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。

ただし、R⁹は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

V¹およびV²は、同一または異なって、酸素原子または硫黄原子を意味する。

15 Wは、式—N(R^{W3})— (式中、R^{W3}は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。

Xは、式—C(R¹⁰)= (式中、R¹⁰は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、式—CO—R¹² (式中、R¹²は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基または窒素原子を意味する。

20 Yは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式—N(R^Y)— (式中、R^Yは、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

25 2. R¹が、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3. R^1 が、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群d]

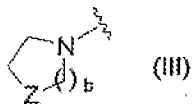
アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ- C_{1-6} アルキルアミノ基。

5 4. R^1 が、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5. R^1 が、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい式



(式中、aは、1ないし4の整数を意味する。)で表される基もしくは上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい式



15 (式中、bは、1ないし3の整数を意味する。Zは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式- NR^Z - (式中、 R^Z は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20 6. R^1 が、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよ

いジアゼパンー1-イル基、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいモルホリンー4-イル基、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいチオモルホリンー4-イル基または下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよい、1-ジオキソチオモルホリンー4-イル基である請求項 1

記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群 e]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{9-10} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式- T^4-T^5 (式中、 T^4 は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。 T^5 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{9-10} シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する。)で表される基となり、上記各基は、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

7. R^1 が、下記置換基群 e' から選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジンー1-イル基、下記置換基群 e' から選ばれる置換基を有していてもよいピロリジンー1-イル基、下記置換基群 e' から選ばれる置換基を有していてもよいピペリジンー1-イル基、下記置換基群 e' から選ばれる置換基を有していてもよいピペラジンー1-イル基、下記置換基群 e' から選ばれる置換基を有していてもよいジアゼパンー1-イル基または下記置換基群 e' から選ばれる置換基を有していてもよいモルホリンー4-イル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

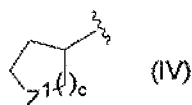
[置換基群 e']

メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピ

ペリジニル基およびピペラジニル基からなり、上記各基は、水酸基、メチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

8. R^1 が、式 $-NR^{11a}R^{11b}$ （式中、 R^{11a} および R^{11b} は、上記請求項1に記載の R^{11a} および R^{11b} と同意義を意味する。）で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9. R^1 が、式 $-NR^{11c}R^{11d}$ （式中、 R^{11c} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。 R^{11d} は、 C_{1-6} アルキル基または式



（式中、 c は、1ないし3の整数を意味する。 Z^1 は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 $-NR^{Z1}-$ （式中、 R^{Z1} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基を意味する。ただし、 R^{11d} は上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10. R^1 が、式 $-NR^{11e}R^{11f}$ （式中、 R^{11e} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。 R^{11f} は、 C_{1-6} アルキル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基またはテトラヒドロピラン-4-イル基を意味する。ただし、 R^{11f} は、上記請求項6に記載の置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11. R^1 が、式 $-NR^{11g}R^{11h}$ （式中、 R^{11g} は、水素原子またはメチル基を意味する。 R^{11h} は、 n -プロピル基、 n -ブチル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基またはテトラヒドロピラン-4-イル基を意味する。ただし、 R^{11h} は、下記置換基群e'から選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基である請求項1記載の化合物もしくは

はその塩またはそれらの水和物。

[置換基群 e'']

メチル基、エチル基、n-プロピル基、アセチル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基およびピペラジニル基からなり、

5 上記各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

12. R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルキル基である請求項1～11のいずれか1項記載の化合物もしくははその塩またはそれらの水和物。

10 13. R⁸が、水素原子である請求項1～12のいずれか1項記載の化合物もしくははその塩またはそれらの水和物。

14. V¹が、酸素原子である請求項1～13のいずれか1項記載の化合物もしくははその塩またはそれらの水和物。

15 15. Xが、式-C(R^{10a})= (式中、R^{10a}は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。)で表される基である請求項1～14のいずれか1項記載の化合物もしくははその塩またはそれらの水和物。

16. Xが、窒素原子である請求項1～14のいずれか1項記載の化合物もしくははその塩またはそれらの水和物。

17. Yが、酸素原子である請求項1～16のいずれか1項記載の化合物もしくははその塩またはそれらの水和物。

20 18. V²が、硫黄原子である請求項1～17のいずれか1項記載の化合物もしくははその塩またはそれらの水和物。

19. Wが、式-NH-で表される基であり、かつV²が、硫黄原子である請求項1～17のいずれか1項記載の化合物もしくははその塩またはそれらの水和物。

25 20. V²が、酸素原子である請求項1～17のいずれか1項記載の化合物もしくははその塩またはそれらの水和物。

21. Wが、式-NH-で表される基であり、かつV²が、酸素原子である請求項1～17のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

22. R⁹が、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいC₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基もしくは上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環C₁₋₆アルキル基である請求項1～21のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

23. R⁹が、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいC₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆アルキル基もしくは上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基である請求項1～21のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

24. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

25. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する肝細胞増殖因子受容体阻害剤。

26. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する血管新生阻害剤。

27. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗腫瘍剤。

28. 腫瘍が、脾臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である請求項27記載の抗腫瘍剤。

5 29. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する癌転移抑制剤。

SEQUENCE LISTING

<110> Eisai Co., Ltd.

<120> Novel Pyridine Derivatives and Pyrimidine Derivatives (I)

<130> FP04-0338-00

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 1

ccggccggat ccaaaaagag aaagcaaatt aaa

33

<210> 2

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 2

ttaattctgc agctatgatg tctccagaa gga

33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003701

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D213/75, 413/12, 407/12, 409/12, 487/08, 239/47, A61P43/00, 35/00, 9/00, 35/04, 1/18, 11/00, 13/08, 13/12, 15/00, 25/00, 1/00, A61K31/4439, 31/5377, 31/4409, 31/4545, 31/496, 31/4427,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D213/75, 413/12, 407/12, 409/12, 487/08, 239/47, A61K31/4439, 31/5377, 31/4409, 31/4545, 31/496, 31/4427, 31/551, 31/506, 31/505, 31/444

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAOLD(STN), CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2002/032872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), Full text; particularly, definition of Z ^d in Claim 1; pages 36 to 46; pharmacological test example 3; examples 201, 214, 556 & AU 200195986 A & NO 200301731 A & KR 2003040552 A & HU 200302603 A2 & US 2004/053908 A1 & EP 1415987 A1 & CN 1478078 A & ZA 200303567 A	1-4, 8-17, 20-29 5-7, 18, 19
A	WO 2003/000660 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 03 January, 2003 (03.01.03), & CA 2454538 A & EP 1411046 A1 & US 2004/242603 A1	1-29

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May, 2005 (16.05.05)

Date of mailing of the international search report

31 May, 2005 (31.05.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003701

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/096361 A2 (CUI, Jingrong), 05 December, 2002 (05.12.02), & US 2003/125370 A1 & US 6599902 B2	1-29
A	WO 2003/087026 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 23 October, 2003 (23.10.03), & US 2003/199691 A1 & AU 2003240452 A1 & US 6790852 B2 & US 2004/214874 A1 & EP 1499577 A1	1-29
E,A	WO 2005/030140 A2 (EXELIXIS, INC.), 07 April, 2005 (07.04.05), (Family: none)	1-29
P,A	EP 1473043 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH), 03 November, 2004 (03.11.04), & WO 2004/096224 A2 & WO 2004/096224 A3	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003701

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/551, 31/506, 31/505, 31/444

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Of the compounds of claims 1-21 and 24-29, those which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and disclosed in the meaning of Article 6 of the PCT to such a degree that a meaningful international search report can be made are limited to the claimed compounds in which a specific part, i.e., the substituent R⁵, is alkyl substituted by aryl, etc.

In this international search report, a search was made for the compounds of claims 1-29 without limiting the claims to those compounds.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D213/75, 413/12, 407/12, 409/12, 487/08, 239/47, A61P43/00, 35/00, 9/00, 35/04, 1/18, 11/00, 13/08, 13/12, 15/00, 25/00, 1/00, A61K31/4439, 31/5377, 31/4409, 31/4545, 31/496, 31/4427, 31/551, 31/506, 31/505, 31/444

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D213/75, 413/12, 407/12, 409/12, 487/08, 239/47, A61K31/4439, 31/5377, 31/4409, 31/4545, 31/496, 31/4427, 31/551, 31/506, 31/505, 31/444

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAOLD(STN), Caplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2002/032872 A1 (ユーザイ株式会社) 2002.04.25, 文献全体、特に、請求項1のZ*の定義、第36-46頁、薬理試験例3、実施例201、214、556参照 & AU 200195986 A & NO 200301731 A & KR 2003040552 A & HU 200302603 A2 & US 2004/053908 A1 & EP 1415987 A1 & CN 1478078 A & ZA 200303567 A	1-4, 8-17, 20-29
A	WO 2003/000660 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2003.01.03 & CA 2454538 A & EP 1411046 A1 & US 2004/242603 A1	5-7, 18, 19
A		1-29

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.05.2005

国際調査報告の発送日

31.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷尾 忍

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P

9550

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2002/096361 A2(CUI, Jingrong)2002.12.05 & US 2003/125370 A1 & US 6599902 B2	1-29
A	WO 2003/087026 A1(F. HOFFMANN-LA ROCHE AG)2003.10.23 & US 2003/199691 A1 & AU 2003240452 A1 & US 6790852 B2 & US 2004/214874 A1 & EP 1499577 A1	1-29
EA	WO 2005/030140 A2(EXELIXIS, INC.)2005.04.07(ファミリーなし)	1-29
PA	EP 1473043 A1(BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL G.M.B.H.)2004.11.03 & WO 2004/096224 A2 & WO 2004/096224 A3	1-29

請求の範囲1-21及び24-29に記載された化合物のうち、有意義な国際調査報告を行うことができる程度に、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第6条の意味において開示されているのは、請求の範囲に記載された化合物の特定の部分、すなわち、置換基R⁹がアリール等で置換されたアルキル基である場合の化合物に限られている。

なお、本国際調査報告においては、上記化合物に限定することなく、請求の範囲1-29に記載された化合物について調査を行った。